

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNVAZİV MESANE TÜMÖRÜ NEDENİYLE RADİKAL
SİSTEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA PROGNOZA
ETKİLİ FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ

Dr. Nurullah KARAPAZAR

Üroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2023

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNVAZİV MESANE TÜMÖRÜ NEDENİYLE RADİKAL
SİSTEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA PROGNOZA
ETKİLİ FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ

Dr. Nurullah KARAPAZAR

Üroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğretim Üyesi Ata ÖZEN

ESKİŞEHİR
2023

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Nurullah KARAPAZAR'a ait "İnvaziv mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi yapılan hastalarda prognoza etkili faktörlerin belirlenmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Üroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: / /

Jüri Başkanı

Dr. Öğr. Üyesi Ata ÖZEN
Üroloji Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Yunus Saim Cavit CAN
Üroloji Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Aydın YENİLMEZ
Üroloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
..... / / Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Üroloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aydın YENİLMEZ'e, tez danışmanım olan Dr. Öğr. Üyesi Ata ÖZEN'e, değerli hocalarım Prof. Dr. Cavit CAN'a, Doç. Dr. İyimser ÜRE'ye, Uzm. Dr. Mete ÖZKIDIK'a ve değerli ekip arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.



ÖZET

Karapazar, N. İnvaziv Mesane Tümörü Nedeniyle Radikal Sistektomi Yapılan Hastalarda Prognoza Etkili Faktörlerin Belirlenmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2023.

Bu çalışmada, kasa invaziv mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi uyguladığımız ve takip ettiğimiz hastalarda prognostik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla 01.01.2010 ile 01.01.2022 tarihleri arasında radikal sistektomi uyguladığımız 169 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 138'i erkek (%81.7), 31'i kadındı (%18.3). Yaş ortalaması 63.97 yıl ve ortalama takip süresi 31.31 ay olup, izlem sonunda 67 hasta (%39.6) vefat etmiş olup, vefat eden 67 hastanın 43'ünün (%64.2) mesane kanserinden dolayı kaybedildiği görüldü. Genel sağkalımda; hasta yaşının ($p=0.036$), klinik T evresinin ($p=0.016$), operasyon öncesindeki serum kreatinin yüksekliğinin ($p=0.025$) ve hidronefroz varlığının ($p=0.004$), cerrahi sınır pozitifliğinin ($p<0.001$), lenfovasküler invazyon varlığının ($p<0.001$), patolojik T evresinin ($p=0.008$), patolojik N evresinin ($p<0.001$), takipte lokal ya da uzak nüks gelişiminin ($p<0.001$), hastalıksız sağkalımda ise; klinik T evresinin ($p<0.001$), operasyon öncesinde anemi varlığının ($p=0.012$), serum kreatinin yüksekliğinin ($p=0.022$) ve hidronefroz varlığının ($p=0.001$), sistektomi materyalindeki rezidü tümör boyutunun ($p=0.048$), cerrahi sınır pozitifliğinin, lenfovasküler invazyon varlığının ($p<0.001$), patolojik T ve N evresinin ($p<0.001$) prognoza etki eden faktörler olduğu görüldü. Çok değişkenli analizde, hasta yaşının, cerrahi sınır tutulumunun, patolojik lenf nodu evresinin, lokal ya da uzak nüks gelişiminin genel sağkalımda; cerrahi sınır tutulumunun ve patolojik lenf nodu evresinin ise hastalıksız sağkalımda bağımsız prognostik faktörler olduğu görülmüştür. Primer ve kas invaziv hastalığa progresyon gösteren hastalar arasında genel ($p=0.564$) ve hastalıksız ($p=0.752$) sağkalım farkı izlenmemiştir. Yine TUR-Tm ile radikal sistektomi arasındaki süre 90 günden önce olan hastalarla 90 günden sonra olan hastalar kıyaslandığında genel ($p=0.484$) ve hastalıksız ($p=0.537$) sağkalım farkı saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, Prognoz, Sağkalım

ABSTRACT

Karapazar, N. Determination of prognostic factors in patients undergoing radical cystectomy for invasive bladder tumor. Eskişehir Osmangazi University Medicine Faculty Department of Urology Medical Specialty Thesis, Eskişehir, 2023. In this study, it was aimed to evaluate the prognostic factors in patients who underwent radical cystectomy and followed up for muscle-invasive bladder cancer. Between 01.01.2010 and 01.01.2022 169 patients who underwent radical cystectomy were included in the study for this purpose. Of the patients, 138 (%81.7) were male, 31 (%18.3) were female, mean age was 63.97 years and mean follow-up time was 31.31 months. At the end of the follow-up, 67 patients (39.6%) died, and 43 (64.2%) of 67 patients died due to bladder cancer. In overall survival; patient age ($p=0.036$), clinical T stage ($p=0.016$), preoperative serum creatinine level ($p=0.025$) and presence of hydronephrosis ($p=0.004$), positive surgical margin ($p<0.001$), presence of lymphovascular invasion ($p<0.001$), pathological T stage ($p=0.008$), pathological N stage ($p<0.001$), local or distant recurrence at follow-up ($p<0.001$), and disease-free survival; clinical T stage ($p<0.001$), preoperative anemia ($p=0.012$), serum creatinine elevation ($p=0.022$) and hydronephrosis ($p=0.001$), residual tumor size in cystectomy material ($p=0.048$), surgical margin positivity, presence of lymphovascular invasion ($p<0.001$), pathological T and N stage ($p<0.001$) were found to be factors affecting prognosis. In multivariate analysis, patient age, surgical margin involvement, pathological lymph node stage, local or distant recurrence were found in overall survival; surgical margin involvement and pathological lymph node stage were found to be independent prognostic factors in disease-free survival. There was no difference in overall ($p=0.564$) and disease-free ($p=0.752$) survival between patients with primary and subsequent progression to T2. Again, there was no difference in overall ($p=0.484$) and disease-free ($p=0.537$) survival when the time between TUR-Tm and radical cystectomy was compared with patients who were before 90 days and after 90 days.

Key Words: Bladder cancer, Prognosis, Survival

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri	2
2.2.1. Cinsiyet	3
2.2.2. Yaş	3
2.2.3. Genetik	3
2.2.4. Sigara	4
2.2.5. Çevresel ve Mesleki Maruziyet	5
2.2.6. Alkol	5
2.2.7. Diyetle İlişkili Faktörler	5
2.2.8. Obezite	6
2.2.9. Enfeksiyon	6
2.2.10. Radyoterapi	6
2.2.11. Diğer Faktörler	7
2.3. Mesane Kanserlerinin Patolojisi	7
2.3.1. Noninvaziv Ürotelyal Neoplazmlar	10
2.3.2. İnvaziv Ürotelyal Karsinom	12
2.3.3. Skuamöz Hücreli Karsinom	13
2.3.4. Adenokarsinom	13
2.3.5. Küçük Hücreli Karsinom	13
2.3.6. Mezenkimal Tümörler	14

2.3.7. Sekonder Tümörler	14
2.4. İdrar Sitolojisi ve Tümör Belirleyiciler	14
2.5. Mesane Kanseriinde Semptomlar	16
2.6. Mesane Kanseriinde Tanı	17
2.7. Görüntüleme	17
2.8. Evreleme	18
2.8.1. Prognostik Faktörler ve Risk Sınıflaması	21
2.9. Tedavi	22
2.9.1. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseriinde Tedavi	22
2.9.2. Kasa İnvaze Mesane Kanseriinin Tedavisi	28
2.9.3. Metastatik Mesane Kanseriinde Tedavi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	35
4.1. Genel Sağkalım Analizi	40
4.2. Hastalıksız Sağkalım Analizi	51
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
KAYNAKLAR	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AUA	American Urologic Association
BCG	Bacille Calmette-Guerin
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTA stat	Bladder Tumour Antigen stat
CİS	Carsinoma İn-Situ
CK20	Cytokeratin 20
DMPÜN	Düşük Malign Potansiyelli Ürotelyal Neoplazi
DNA	Deoksiribonükleik Asit
FDA	The Food and Drug Administration
FDG	Fludeoxyglucose
FİSH	Floresan in-situ hibridizasyon
FGFR	Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü
GSTM1	Glutathione S-transferase Mu 1
HRAS	Harvey Rat Sarcoma Viral oncogene homolog)
IFN	İnterferon
İSUP	İnternational Society of Urological Pathology
İVP	İntravenöz Pyelografi
KİOMK	Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri
KT	Kemoterapi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAT2	N-acetyltransferase 2
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NMP22	Nucleat Matrix Protein Number 22
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
RB1	Retinoblastoma 1
RS	Radikal Sistektomi
RT	Radyoterapi

TNM	Tümör Nod Metastaz Evrelemesi
Tm	Tümör
TSC1	Tuberous Sclerosis Complex
TUR	Transüretral Rezeksiyon
UICC	Union International Contre le Cancer
USG	Ultrasonografi
WHO	World Health Organisation



ŞEKİLLER

4.1. Radikal sistektomi yapılan hastaların genel sağkalım eğrisi	40
4.2. Yaşa göre genel sağkalım eğrisi	41
4.3. Cinsiyete göre genel sağkalım eğrisi	41
4.4. İlk tanıda T2 gelen ve takipte T2'ye progresyon gösteren hastaların genel sağkalım eğrisi	42
4.5. Klinik T evresine göre genel sağkalım eğrisi	43
4.6. Klinik lenf nodu tutulumunun genel sağkalıma etkisi	43
4.7. Operasyon öncesi aneminin genel sağkalıma etkisi	44
4.8 Operasyon öncesi kan kreatinin değerinin genel sağkalıma etkisi	45
4.9. Operasyon öncesi hidronefrozun genel sağkalıma etkisi	45
4.10. Rezidü Tümör boyutunun genel sağkalıma etkisi	46
4.11. Cerrahi sınırın genel sağkalıma etkisi	47
4.12. Lenfovasküler invazyonun genel sağkalıma etkisi	47
4.13. Patolojik T evresinin genel sağkalıma etkisi	48
4.14. Patolojik N evresinin genel sağkalıma etkisi	49
4.15. Lokal nüks ya da uzak metastaz gelişiminin genel sağkalıma etkisi	49
4.16. Radikal sistektomi yapılan hastaların hastalıksız sağkalım eğrisi	51
4.17. Cinsiyete göre hastalıksız sağkalım eğrisi	51
4.18. Kas invaziv hastalığa progresyon gösteren hastaların hastalıksız sağkalım eğrisi	52
4.19. Klinik T evresine göre hastalıksız sağkalım eğrisi	53
4.20. Klinik lenf nodu tutulumunun hastalıksız sağkalıma etkisi	53
4.21. Operasyon öncesi aneminin hastalıksız sağkalıma etkisi	54
4.22. Operasyon öncesi kan kreatinin değerinin hastalıksız sağkalıma etkisi	55
4.23. Operasyon öncesi hidronefrozun hastalıksız sağkalıma etkisi	55
4.24. Rezidü tümör boyutunun hastalıksız sağkalıma etkisi	56
4.25. Cerrahi sınır pozitifliğinin hastalıksız sağkalıma etkisi	57
4.26. Lenfovasküler invazyonun hastalıksız sağkalıma etkisi	57
4.27. Patolojik T evresine göre hastalıksız sağkalım eğrisi	58
4.28. Patolojik N evresine göre hastalıksız sağkalım eğrisi	59

TABLOLAR

2.1. Mesane tümörlerinin WHO 2016 histolojik sınıflaması	8
2.2. Papiller ürotelyal tümörlerin WHO 1973 ve 2004/2016 sınıflaması	10
2.3. Noninvaziv ürotelyal neoplazilerin WHO 2004 sınıflaması	11
2.4. Mesane kanserinin 2017 TNM sınıflaması	19
2.5. Kasa invaze olmayan mesane kanserinin prognozu	21
2.6. Kasa invaze olmayan mesane kanserinde rekürrens ve progresyonu etkileyen risk faktörleri	22
2.7. Kasa invaze olmayan mesane kanserinde risk gruplarına göre sınıflama	22
2.8. Lazer tedavisinin avantaj ve dezavantajları	24
2.9. Metastatik mesane kanserinde sistemik kemoterapi rejimleri	32
4.1. TUR'da histolojik tiplerin dağılımı	35
4.2. TUR'da histolojik varyantların dağılımı	36
4.3. Hastaların klinik evrelerine göre dağılımı	36
4.4. Sistektomi materyalindeki histolojik bulgular	37
4.5. Patolojik T evresinin dağılımı	38
4.6. Patolojik N evresinin dağılımı	38
4.7. Prostat kanseri Gleason dağılımı	39

1. GİRİŞ

Mesane kanseri dünya genelinde 11. erkeklerde ise 7. en sık görülen malignitedir (1). Hastalık erkeklerde 4 kat daha fazla görülür. Tanı anındaki medyan yaş erkeklerde 69, kadınlarda 71'dir (2). Sigara içmek, mesane kanserinde en büyük risk faktörü olup diğer risk faktörleri arasında aromatik aminlere ve hidrokarbonlara mesleki maruziyet yer almaktadır (1). Mesane kanserleri, nüks açısından hastaları uzun süreli takibe sokan agresif ve invaziv olmayan tümörlerden, hastalığa özgü mortalitesi yüksek agresif ve invaziv tümörlere kadar uzanır (3). En yaygın klinik prezentasyon ağrısız hematüridir (4). Tanıda idrar sitolojisi ve çeşitli radyolojik yöntemler kullanabilmekte olup tanı için mutlaka uygulanması gereken yöntem sistoskopedir (5). Mesane tümörünün kesin tanısı, evrelemesi ve primer tedavisi için transüretral rezeksiyon (TUR) yapılmalıdır (4). Kasa invaziv olmayan mesane kanserleri, tanı anındaki mesane kanserlerinin büyük çoğunluğunu temsil etmekte olup, bu oran %80'dir. Bu grup, nüks ve ilerleme potansiyeli açısından geniş bir spektruma sahiptir ve riske göre uyarlanmış sistoskopik sürveyans ve intravezikal tedavi stratejilerini içerir (1). Kasa invaziv mesane kanserleri, yeni tanı konulan mesane kanserlerinin %20'sini oluşturur. Radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonuna rağmen, hastaların yaklaşık %50'sinde mikrometastazlar nedeniyle nihayetinde uzak metastazlar gelişir. Bu nedenle sistemik terapi, nüks oranlarını azaltmak için lokal terapi ile birlikte kilit bir rol oynar (2).

Çalışmamızda kasa invaziv mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi uyguladığımız ve takip ettiğimiz hastalarda, retrospektif olarak klinik, radyolojik ve patolojik değişkenlerin hastalığın prognozuna etkisini değerlendirmeyi amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji

Mesane kanseri, tüm yeni kanser teşhislerinin %3'ünü oluşturur. Mesane kanseri oranlarının en yüksek olduğu bölgeler Güney ve Batı Avrupa ile Kuzey Amerika'dır. Yunanistan erkekler arasında, Lübnan ise kadınlar arasında en yüksek mesane kanseri insidansına sahip ülkelerdir. Mesane kanseri insidansının en düşük olduğu bölgeler daha düşük endüstriyel kimyasal maruziyet ve tütüne sınırlı erişim nedeniyle Orta Afrika, Orta Amerika ve Batı Afrika'dır (6). Birçok Avrupa ülkesinde insidans oranları artmaya devam etmekte olup artan sigara içme prevalansı ve yaşlanan nüfus nedeniyle daha da fazla artması beklenmektedir. Mesane kanseri, erkeklerde kadınlara göre 4 kat daha fazla yaygındır. Bu fark, tütün kullanımındaki cinsiyet farklılıklarına bağlanabilir ve bu da gelişmiş ülkelerdeki kadınlarda mesane kanseri insidansındaki artışı açıklamaktadır (7). Mesane kanseri en ölümcül 13. kanser olup, tüm kanser ölümlerinin %2.1'ini oluşturmaktadır. Doğumdan 74 yaşına kadar mesane kanserinden ölme riski erkeklerde %0.29 ve kadınlarda %0.08'dir (6).

2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Ürotelyal mesane kanseri, dünya çapındaki mesane kanseri vakalarının %90'ını oluşturmakta olup özellikle gelişmiş ülkelerde daha yaygındır. Mesane kanserinin ürotelyal alt tipi, mesleki kimyasal maruziyet ve tütün dumanı ile yüksek oranda ilişkilidir (8).

Dünya çapındaki mesane kanseri vakalarının %5'i skuamöz hücrelerden kaynaklanır ve bu vakalar inflamasyonu destekleyen bir protozoal enfeksiyon olan şistozomiyaz nedeniyle Afrika'da daha sık görülür (9). Kalan %5'lik kısım ise adenokarsinom ve sarkom gibi daha nadir alt tiplerden oluşur (8).

2.2.1. Cinsiyet

Dünya genelinde mesane kanseri erkeklerde, kadınlara göre 4 kat daha fazla teşhis edilmektedir. Yine erkeklerde ölüm oranı benzer şekilde 4 kat daha fazladır (6). Bu durum, erkek ve kadınlar arasındaki sigara içiciliğinin farklı oranlarda olmasına atfedilirken, sigara içenler arasında da mesane kanseri, erkeklerde nispeten kadınlara göre daha yüksek orandadır (3'e karşı 2.4). Tütün kullanımının kadınlarda yaygın olduğu bazı ülkelerde mesane kanseri oranları daha yüksek olup; Lübnan, kadınlar arasında en yüksek insidansa sahip olan ülkedir (6). Erkekleri mesane kanserine yatkın hale getiren diğer faktörler arasında mesleki kimyasallara maruz kalma, alkol ve kırmızı et tüketimi sayılabilir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda, mesane kanserinin başlangıcı sigara içenlerde, içmeyenlere göre 6 yıl daha erkendir (10).

2.2.2. Yaş

Mesane kanseri daha çok yaşlı yetişkinlerde görülen bir hastalıktır. Amerika'daki yeni tanıların %90'ı 55 yaş üstü ve %80'i 65 yaş üstü kişilerde görülür. ABD'de mesane kanseri teşhisinde ortalama yaş 73'tür (11). Nadir olmakla birlikte mesane kanseri çocuklarda ve genç erişkinlerde görülebilir ve genellikle kasa invaziv olmayan, düşük dereceli hastalık ile kendini gösterir (12).

2.2.3. Genetik

Yapılan çalışmalarda birçok genetik lokusun mesane kanseriyle ilişkisi ortaya konulmuştur (13). Bunlar arasında MYC (14,15), NAT2 (16) ve GSTM1 (17,18) gibi onkogen ve enzimler yer almaktadır.

Mesane kanseri kalıtsal olarak kabul edilmese de, çok çeşitli tümörlere yatkınlık oluşturduğu bilinen tümör baskılayıcı bir gen olan PTEN'deki kalıtsal bir kusur sonucunda gelişen Cowden sendromu gibi durumlarda, mesane kanseri riskinin arttığı bilinmektedir (17). Benzer şekilde tipik olarak kolorektal kanser ile ilişkili olan Lynch sendromunda da mesane kanseri riski artmıştır (18).

Somatik mutasyonlar arasında ise birçok tümörde olduğu gibi p53 mutasyonları mesane kanseri gelişiminde ve prognozunda rol oynar (19,20). Büyüme faktörü reseptörü olan FGFR'nin nüks eden mesane kanserlerinin %20'sinden sorumlu olduğu bildirilmektedir (21). RB1, HRAS, TSC1 gibi diğer bazı kromozomal genlerdeki mutasyonların yanısıra 9. ve 22. kromozomlardaki gen değişiklikleri de mesane kanseri gelişiminden sorumlu tutulmuştur (22).

2.2.4. Sigara

Sigara içimi mesane kanseri için en önemli risk faktörü olarak kabul edilmekte olup bu risk solunan beta-naftilamin ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi toksik ve kanserojen maddelerle bağlantılıdır. Bununla beraber pasif içiciliğin mesane kanseri riskini arttırıp arttırmadığı halen belirsizliğini korumaktadır (23). Dünyanın çeşitli yerlerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar hem erkeklerde hem de kadınlarda, sigara içenlerde içmeyenlere göre mesane kanserine yakalanma riskinin 2 ila 4 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (24). Çoğu popülasyonda erkeklerin kadınlardan daha fazla sigara içmesi nedeniyle erkeklerde sigaraya atfedilebilecek vakaların yüzdesi kadınlardan daha yüksektir. Sigara, erkeklerde mesane kanseri vakalarının yarısından fazlası ve kadınlarda vakaların üçte biri ile ilişkilidir (25). Avrupa'da erkeklerde %42.8, kadınlarda %25.7; ABD'de erkeklerde %34.3, kadınlarda %30.1 prevalans değerleriyle erkeklerdeki bu yüksek sigara içiciliği, erkek ve kadınlar arasındaki mesane kanseri insidans farkını kısmen açıklamaktadır (26).

Sigara içme düzeylerinin sıklığı ve süresi arttıkça risk artar ve sigara içmeye devam edenlere göre sigarayı bırakanlarda risk azalır (24). 20 yıl sigara içiciliğinin sonunda 2 kat, 40 yılın sonunda ise 5 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir. Günde 15-20 adet sigara içmek, riski 4.5 kat arttırırken daha fazla içilen sigara sayısının riski arttırmadığı saptanmıştır (27). Sigarayı bırakmanın, sadece 1-4 yıl içinde mesane kanseri riskini %40 oranında azalttığı ve 20 yılda başlangıç riskine tamamen döndüğü bildirilmiştir (28).

2.2.5. Çevresel ve Mesleki Maruziyet

Kimyasal maddelere mesleki maruziyet, sanayileşme ile beraber giderek artmaktadır. Bu nedenle aromatik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, ve klorlu hidrokarbonlar gibi kimyasallara maruziyet, mesane kanseri için sigaradan sonraki en önemli ikinci risk faktörüdür. Üst üriner sistemde de ürotelyal kanser gelişme riski aromatik aminlere maruziyet sonrası 8.3 kat artmaktadır (29). Bu kimyasallar yaygın olarak boya, metal, kauçuk ve petrol ürünlerinin üretiminde bulunur (28). Mesleki karsinojenlere maruziyet, mesane kanseri vakalarının yaklaşık %18'inden sorumludur. 2 yıllık maruziyetin kanser riskini arttırmak için yeterli olduğu bildirilmiştir (30). Karsinojenik aromatik aminlere 10 yıl ve daha fazla maruziyet, riski anlamlı derecede arttırmaktadır (31).

2.2.6. Alkol

Yapılan birkaç çalışma alkolün mesane kanseri riskini biraz arttırabileceğini gösterse de bu konuda kesin kanıtlara ulaşılamamıştır (32).

2.2.7. Diyetle İlişkili Faktörler

Yapılan bir çalışmada artmış kırmızı et tüketiminin mesane kanseri riskini %17 arttırdığı gösterilmiştir (33). Bunun dışında yapılan başka çalışmalarda ise sıvı alımı, kırmızı et, sebze ve meyve tüketimi ile mesane kanseri arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır (34). Alınan sıvı miktarı önemsiz olmakla beraber içme suyuyla alınan arsenik maruziyetinde risk artmaktadır. Ayrıca içme sularının klorlanması sonucunda gelişen trihalometan maruziyeti de riski arttırmaktadır (28,35,36). Çay tüketimi ile mesane kanseri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada ikisi arasında ilişki saptanamamıştır (37). Epidemiyolojik çalışmalarda kahve tüketimi ve mesane kanseri arasındaki ilişki de tartışmalıdır (38).

2.2.8. Obezite

Obezitenin birçok kanser türüyle ilişkili olduğu söylene de biyolojik mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Obezite apoptozis, hücre proliferasyonu ve angiogenezde değişiklikler yaratan insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 üretimini artırır (39). Obezite aynı zamanda sitokin seviyelerini değiştirerek kronik inflamasyonu da uyarır ve bunun sonucunda da karsinogenez oluşumunu tetikleyen immün kaskadı başlatır (40). Fiziksel aktivite obeziteden bağımsız olarak mesane kanserine karşı koruyucudur (41). 15 kohort çalışmasının bir meta-analizinde pre-obezitenin mesane kanseri riskini %7 arttırdığı bulunmuşken, obezitenin bu riski %10 oranında arttırdığı gösterilmiştir (42).

2.2.9. Enfeksiyon

Bir protozoa olan şistozomiyazis mesane kanseriyle büyük ölçüde ilişkilidir. Skuamöz hücreli mesane kanseri, şistozomiyazisin endemik olduğu ülkelerde kanser türleri arasında 2. sıradadır (43). Bu ülkelerde tarımsal faaliyetler yoluyla şistozomiyazisin bulaşması sonucunda erkeklerde 4-5 kat daha sık mesane kanseri görülür (44). Bu enfeksiyon, N-nitrözaminlerin endojen sentezini ve ayrıca DNA hasarına neden olan serbest oksijen radikallerini indükleyerek mesanede inflamasyonu uyarır ve kanser gelişiminde rol oynamaktadır (9).

2.2.10. Radyoterapi

Jinekolojik maligniteler için uygulanan eksternal radyoterapi (RT) sonrası mesane kanserinde 2-4 kat risk artışı bulunmuştur (45). Mesane kanseri gelişiminin uzun zaman alması nedeniyle uzun yaşam beklentisi olan ve RT ile tedavi edilen hastalar, mesane kanseri gelişimi açısından yüksek risk taşımaktadırlar (46).

2.2.11. Diğer Faktörler

Yapılan çalışmalarda fenasetin içeren ağrı kesicilerin kullanımı, hem üst hem de alt üriner sistemde ürotelyal karsinom gelişme riskini arttırmaktadır. Fenasetin içeren ağrı kesicilerin 1970'li yıllarda yasaklanmasından sonra fenasetin kaynaklı üst üriner sistem tümörleri neredeyse görülmemiştir (29). Ayrıca siklofosamid tedavisinin de mesane kanseri riskini arttırdığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (47).

2.3. Mesane Kanserlerinin Patolojisi

Mesane duvarı içten dışa doğru epitelyum, lamina propria, muskularis propria, yağ dokusu ve seroza/adventisya tabakalarından oluşur (19). Mesane kanserlerinin yaklaşık %90'ı epitelyal kaynaklıdır (19,48). Pür skuamöz kanser ve adenokanserler yaklaşık %5 oranında görülür (48,49). Geri kalanı ise mezenkimal ya da komşuluk yolu veya uzak metastazla gelen tümörlerdir (49,50). Ürotelyal karsinomlar erişkinlerde daha çok 60 yaşından sonra izlenirken, çocuk ve adölesanlarda papillom ya da düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlar daha sık görülür (51).

Tablo 2.1. Mesane tümörlerinin WHO 2016 histolojik sınıflaması (52)

İnvaziv ürotelyal karsinomlar
Nested varyant ürotelyal karsinom
Mikropapiller varyant ürotelyal karsinom
Lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinom
Plazmasitoid ürotelyal karsinom
Sarkomatoid varyant ürotelyal karsinom
Dev hücreli ürotelyal karsinom
Az differansiye ürotelyal karsinom
Yağdan zengin ürotelyal karsinom
Şeffaf hücreli ürotelyal karsinom
İnvaziv olmayan ürotelyal neoplazmlar
Ürotelyal karsinoma in-situ (CIS)
Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom
Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm
Ürotelyal papillom
İnverted papillom
Malignite potansiyeli belirsiz papiller ürotelyal neoplazm
Ürotelyal displazi

Tablo 2.1. Mesane tümörlerinin WHO 2016 histolojik sınıflaması (52)

Skvamöz hücreli neoplazmlar
Pür skvamöz hücreli karsinom
Verrüköz karsinom
Skvamöz hücreli papillom
Glandüler neoplazmlar
Adenokarsinom, NOS
-Enterik
-Müsinöz
-Miks
Villöz adenom
Urakal karsinom
Müllerian tip tümörler
Şeffaf hücreli karsinom
Endometrioid karsinom
Nöroendokrin tümörler
Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
İyi diferansiye nöroendokrin tümör
Paragangliom
Melanositik tümörler
Malign melanom
Nevüs
Melanozis

Papiller ürotelyal neoplazilerin sınıflaması ve derecelendirilmesi ile ilgili şimdiye kadar birçok çalışma yapılmış olup ilk olarak 1973 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından mesane tümörleri, papillom ve 3 dereceye ayrılan transizyonel hücreli karsinom olarak sınıflandırılmıştır. 1998 yılında 'The Bladder Consensus Conference Committee' ortak bir terminoloji geliştirmek amacıyla WHO/ISUP 1998 adı altında yeni bir sınıflama

önermişlerdir. Bu sınıflama 2004 WHO kitapçığında da aynı şekilde kabul edilmiştir (53).

Tablo 2.2. Papiller ürotelyal tümörlerin WHO 1973 ve 2004/2016 sınıflaması (54)

1973 WHO sınıflaması
Grade 1: İyi diferansiye Grade 2: Orta diferansiye Grade 3: Kötü diferansiye
2004/2016 WHO sınıflaması
Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

2.3.1. Noninvaziv Ürotelyal Neoplazmlar

İnvazyon göstermeyen ürotelyal lezyonlar papiller, düz ve inverted olarak üç ana gruba ayrılabilir. Ayrıca hücrel atipisiz veya atipili olarak da alt gruplar oluşturulabilir (55,56) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Noninvaziv ürotelyal neoplazilerin WHO 2004 sınıflaması (55,56)

Düz (flat) lezyonlar
Atipisiz -Düz hiperplazi
Atipili -Reaktif atipi -Önemi bilinmeyen atipi -Ürotelyal displazi -Ürotelyal karsinoma in situ
Papiller (egzofitik) lezyonlar
Atipisiz -(Pseudo)Papiller hiperplazi -Ürotelyal papilloma -Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi
Atipili -Papiller ürotelyal kanser, düşük dereceli -Papiller ürotelyal kanser, yüksek dereceli
Endofitik lezyonlar
Atipisiz -von Brunn's yuvaları ve Sistitis Sistika -Inverted (Ürotelyal) papilloma
Atipili -Endofitik büyüme paterni gösteren ürotelyal kanser

Düz ürotelyum; reaktiften, preneoplastik ve maligniteye kadar geniş bir atipi yelpazesi sergileyebilir. Düz tip noninvaziv karsinom, ürotelyal karsinoma in situ (CIS) olarak adlandırılır ve yüksek dereceli olarak tanımlanır. Ürotelyal CIS genellikle polarite kaybı olan büyük pleomorfik ve hiperkromatik hücrelerden oluşur. Bu malign hücrelerin ürotelyumun tüm kalınlığını içermesine gerek yoktur (57). Ürotelyal displazi, preneoplastik olduğuna inanılan ancak ürotelyal CIS için gerekli kriterleri karşılamayan, belirgin sitolojik ve mimari anormallikleri olan düz bir lezyon olarak tanımlanır. Gözlemciler arasındaki önemli değişkenlikler nedeniyle tanımlanması en zor gruptur (58). Daha sonrasında CIS gelişimi veya invazyona ilerleme ile ilişkisini ortaya koyan geniş klinik çalışmalar yoktur. Displazi olarak adlandırılan lezyonlar genellikle inflamasyon bulunmadığında minimum derecede nükleer genişleme ve düzensizliğe sahiptir ve bu lezyonlar, tipik olarak ince nükleer kromatin ve

bir veya daha fazla küçük nükleol içeren nükleomegali ile karakterize olan reaktif ürotelyal atipiden ayırt edilmelidir. Ürotelyal diz plazinin yaygın olarak CK20 ve p53 reaktivitesine sahip olduğu bildirilmiş olsa da konsensus grupları morfolojinin tanı için altın standart olarak kalması gerektiğini savunmuştur (56,59–61).

Noninvaziv papiller ürotelyal neoplazi, değişken kalınlıkta ürotelyumla kaplı ince fibrovasküler çekirdekler ile tanımlanır. Bu kategoride ürotelyal papillom, düşük malign potansiyele sahip papiller ürotelyal neoplazm, düşük ve yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom bulunur (62). 2016 WHO sınıflandırmasında malign potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon terimi tanımlanmıştır. Bu tanımlama çok erken neoplastik proliferasyonlar için şüpheli olan ancak kesin tanı için yeterli nicel ve/veya nitel değişikliklerden yoksun lezyonları açıklamak için yapılmıştır (63). Malign potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon, gerçek papiller oluşumu olmayan sitolojik atipi içermeyen ya da minimal içeren ürotelyumun belirgin kalınlaşması ile karakterize bir lezyondur. Bu lezyon tipik olarak fokaldır ve kabarıktır. Sistoskopik incelemede papiller, kabarık, sesil veya düzensiz olarak tanımlanabilir (64).

Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom, ürotelyum hücre diziliminde bozukluk, sitolojik atipi, tek hücre nekrozu ve genel olarak ürotelyumun bazal seviyesini aşmayan mitotik figürlerin izlendiği lezyonlardır. Bu lezyonlarda progresyon %3-10, rekürrens ise %34-38 oranında bildirilmiştir (65).

Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomda yapısal karmaşa ve sitolojik atipi ön plandadır. Düşük derecelilerin aksine mitotik figürler bazal membranın orta ve üst tabakalarında yaygındır (66). İnvaziv kansere progresyon oranı %8-35 olup, %34-74 oranlarında rekürrens izlenir (67).

2.3.2. İnvaziv Ürotelyal Karsinom

Ürotelyal karsinomların oldukça çeşitli histolojik görünimleri vardır ve bu karsinomların subtipleri genellikle daha yaşlı erkeklerde görülen daha kötü prognozlu tümörlerdir. Bu tümörler de klasik invaziv karsinom gibi tedavi edilirken; küçük hücreli karsinom ve lenfoepitelyoma benzeri karsinom, kemoterapi ile tedavi edilir (55,68,69).

2.3.3. Skuamöz Hücreli Karsinom

Mesanenin skuamöz hücreli karsinomu, mesane kanserinin nadir bir tipi olup mesane kanserlerinin %2.7'sini oluşturmaktadır (70). Şistozomiyazisin endemik olduğu bölgelerde ise mesane kanserinin en sık görülen tipidir ve mesane kanserlerinin %59'unu oluşturur (71). Pür skuamöz hücreli karsinom için risk faktörleri arasında; uzun süreli katater kullanımı veya mesane taşı gibi kronik inflamasyon yaratan etkenler, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, şistozomiyazis ve daha önce siklofosamid kemoterapisine maruz kalma sayılabilir (72).

Skuamöz hücreli karsinom genellikle daha ileri evrede tanı alır ve son dönemde yapılan çalışmalarda prognozunun ürotelyal karsinoma göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (73).

2.3.4. Adenokarsinom

Mesanenin primer adenokarsinomu gelişmiş ülkelerde nadir görülmekle beraber radikal sistektomi uygulanan mesane kanserlerinin %1.4'ünü oluşturur (70,74). Gelişmekte olan ülkelerde daha yaygındır ve %11'e varan oranlarda görülür (71). Mesane kanserleri içerisinde ürotelyal kanser ve skuamöz hücreli kanserden sonra 3. en sık görülen kanserdir (75). Mesanenin primer adenokarsinomu histolojik olarak enterik, taşlı yüzük hücreli, müsinöz, berrak hücreli, hepatoid veya karışık olarak sınıflandırılabilir (76).

Primer adenokarsinomların tanısı, metastaz veya komşuluk yoluyla yayılım dışlandıktan sonra konur. Primer ya da metastatik adenokarsinom ayırımında immünohistokimyasal inceleme ve görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır (50).

2.3.5. Küçük Hücreli Karsinom

Küçük hücreli karsinom, mesanenin nadir görülen bir primer tümörü olup sistektomi yapılan vakalarda %1 oranında görülür (70). Sistemik bir hastalık olması nedeniyle kemoterapi tedavide iyi sonuçlara ulaşmak için çok önemlidir (77). Mevcut kanıtlara dayanarak hastaların kemoterapi ve

sonrasında radikal sistektomi ile tedavi edilmesinin uygun olduğu bildirilmektedir (78).

2.3.6. Mezenkimal Tümörler

Leiyomyom en sık görülen mezenkimal tümör olup tüm mesane tümörlerinin %0.43'ünü oluşturur (72). Kadınlarda ve erkeklerde eşit olarak görülür ve genellikle 22-78 yaşları arasında vakalar bildirilmiştir. Çoğu insidental olarak saptanır (79). Leiyomyosarkom, mesanenin en sık görülen nonepitelyal malign tümörüdür. Erkeklerde 3 kat daha sık olup, 22-88 yaş aralığında görülmektedir. Tanı anında genelde ileri aşamadır ve agresif seyreder (72).

2.3.7. Sekonder Tümörler

Mesanenin sekonder tümörleri, daha çok prostat, kolon ve serviks gibi komşu organlardan direkt yayılım şeklinde gelişir ve uzak metastazlar nadirdir (80).

2.4. İdrar Sitolojisi ve Tümör Belirleyiciler

Ürotelyal karsinomların büyük çoğunluğunu kasa invaze olmayan tümörler oluşturmaktadır. Bu olgular, kanser tedavisinde maliyeti en yüksek olan kısmı oluşturmaktadır (81). Bu olguların tanı ve takiplerinde altın standart sistoskopidir. Yüksek riskli olgularda üst üriner sistem taraması da eklenmektedir (82). Bu invaziv işlemin, hastaları rahatsız edici bir takip yöntemi olmasının yanında, enfeksiyon gibi etkileri de azımsanmayacak oranlardadır. İdrar sitolojisinin yanlış pozitif oranı oldukça azdır ve özgüllüğü yüksektir; fakat duyarlılığı, düşük dereceli tümörleri tanımadaki yetersizliğinden dolayı düşüktür (83–85). Bu sebeple de sistoskopinin yerini alamamıştır.

Sistoskopi sırasında mesane yıkama sıvısı ya da işeme ile elde edilen idrar örneğinin sitolojik incelemesi, tümör tanısında sistoskopiye yardımcı bir tetkiktir. Sitolojik incelemede idrardaki ürotelyal hücreler morfolojik olarak incelenir; hücresel kümelenme, yüksek nükleus/sitoplazma oranı nükleol yapısı ve atipi gibi özellikler değerlendirilir. Sitolojik incelemenin duyarlılığı

yüksek dereceli tümörlerde yüksek (%84) iken, düşük dereceli tümörlerde duyarlılık düşüktür (%16) (86). Sitolojinin CIS saptamadaki duyarlılığı ise %28-100'dür (87). Günümüzde idrar sitolojisi endikasyonları; yüksek riskli toplumlarda mesane kanseri taraması, ürotelyal karsinomlu hastaların takibinde nüksü belirleme ve üst üriner sistemin taranması, hematüri ve semptomatik hastaların değerlendirilmesi şeklinde sıralanabilir (84,85).

Bugüne kadar idrarda tümör belirteçleri ile ilgili çok sayıda çalışmalar yapılmıştır (88,89). Bunlardan Urovysion, BTA stat, NMP22 ve uCyt+/Immunocyt FDA tarafından onaylanmıştır. İdrar sitolojisinde DNA ploidi tanıya yardımcı olabilir. Yüksek dereceli tümörlerde ve karsinoma in-situda anöploidi, düşük dereceli tümörlerde ise diploidi izlenmektedir. Yüksek dereceli tümörlerin tanısı kolaydır ancak şüpheli idrar sitolojisi tanılarında DNA ploidi ile tanı konabilir (90). Tanıya yardımcı olmasının yanında tümör olgularında DNA ploidisinin bağımsız prognostik belirteç olduğu belirtilmiştir (91). Ürotelyal karsinomların gelişiminde 9. kromozom kayıpları, ileri dönemlerde de 3, 4, 8, 11, 13, 17, 18. kromozom kayıplarının etkili olduğu gösterilmiştir. Kromozom anomalileri, floresan in-situ hibridizasyonu (FISH) ile saptanabilmektedir. Yapılan bir metaanalizde, tüm evre ve derecedeki mesane kanserlerinin saptanmasında FISH'in duyarlılığının sitolojiden yüksek olduğu gösterilmiştir. FISH'in sitolojiye ek olarak deneyimli kişilerce kullanımı tanısal değeri arttırmaktadır (92). Kalitatif ölçüm yapan BTA Stat ve kantitatif ölçüm yapan BTA-TRAK, idrarda insan kompleman faktör-H ilişkili protein tespitinde kullanılır. BTA Stat testinin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %29-83 ve %56-86 olarak raporlanmıştır (93). Her iki testin genel duyarlılığı %50 ile %80; özgüllüğü ise %50 ile %75 arasında değişmektedir. Bu testler sitolojiden daha duyarlıdır ancak enfeksiyon, inflamasyon ya da hematüri gibi durumlarda yanlış pozitif sonuç verebilir (94). İmmünohistokimya, sitoloji ile bir immünofloresan testi kombine etmektedir. Duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %86 ve %79'dur. Test benign durumlardan etkilenmemektedir ancak yorumlanması zordur ve teknisyen bağımlıdır (95,96). Nükleer matriks protein (NMP) hücre çekirdek iskeletinin önemli bir parçasıdır. Ürotelyal hücrelerin apoptozisi ile hücre çekirdeğinin parçalanması sonucunda ortaya çıkarlar. Çok merkezli 1331

hastayı içeren bir çalışmada NMP22 testinin sitolojiden daha duyarlı olduğu, özgüllüğünün ise daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada, sistoskopinin duyarlılığının NMP22 ile kombine edildiğinde %93.7'ye yükseldiği belirtilmiştir (97).

Hematüri veya diğer bulgularla gelen mesane kanseri şüphesi olan olgularda, idrar sitolojisi dışındaki tümör belirteçlerinin yeri sınırlı görülmektedir. Bu olgularda hala sistoskopi ve histopatolojik değerlendirme altın standarttır (98). İdrar sitolojisi ve tümör belirteçleri, tanıya yardımcı olmak, makroskopik olarak görülemeyen karsinoma in-situyu yakalamak ve üst üriner sistem taraması amacıyla kullanılmaktadır. İdrar sitolojisi, tanı konmuş hastaların takibinde, yüksek dereceli tümörler ve karsinoma in-situ'da özgüllüğü yüksek bir test olarak söylenebilir. Tümör belirteçlerinin ise duyarlılığı daha yüksek fakat özgüllüğü daha düşüktür (99).

2.5. Mesane Kanseriinde Semptomlar

Hastaların en sık başvuru şikayeti makroskopik hematüridir. Hematüri, işemenin başında ya da sonunda değil; genellikle bütün işeme boyunca olup, ağrısızdır. İdrarın içindeki pıhtıların şekli de kanamanın yeri açısından ipucu verebilir. Uzun ince ipliksi pıhtılar, üst üriner sistem kaynaklı bir tümör düşündürür. İdrarda herhangi bir şekilde kan bulunması, özellikle de ağrısız total makroskopik hematüri durumunda olası bir malignite ekarte edilmelidir. Bu şikayetle gelen hastalarda, alt ve üst üriner sistemin tümüyle değerlendirilmesi gerekir. Hematüri, aralıklı olabileceğinden idrar analizinde eritrosit bulunmaması ürotelyal kanser ihtimalini ortadan kaldırmaz. Makroskopik hematürisi olanlarda mesane kanseri bulunma oranı %13-34.5 arasındadır (100,101). Sık idrara çıkma ihtiyacı, ani sıkışma hissi ve buna benzer irritatif semptomlar mesane kanserinin erken göstergesi olabilir. Özellikle karsinoma in-situda kanamadan ziyade, irritatif semptomların görülmesi oldukça sıktır. CIS tanısı alan hastaların %80'inin irritatif semptomlarla başvurduğu bildirilmektedir (102).

2.6. Mesane Kanserlerinde Tanı

Mesane kanserinin tanı ve tedavisinde kullanılan altın standart yöntem sistoskopik incelemedir. Genellikle mesane tümörü şüphesi olan hastalarda ilk olarak uygulanacak tanı yöntemi fleksibl sistoskopidir. Rijid sistoskoplarla görüntü kalitesi eşdeğerdir. Fleksibl sistoskopi, lokal anestezi altında hastalar tarafından kolaylıkla tolere edilebilir (103). Tüm mesanenin ve üretranın iyice incelenmesi gerekir. Bu aşamada mesanedeki idrar, sitolojik inceleme için örneklenebilir. Beyaz ışık sistoskopisi halen altın standart sistoskopi yöntemidir. Yakın zamanda kullanıma girmiş olan floresans sistoskopi, dar-bant görüntüleme ve optik koherans tomografi gibi yeni optik tanısal yöntemler beyaz ışık sistoskopisinin doğruluğunu arttırmayı amaçlamaktadır (104).

2.7. Görüntüleme

Mesane tümörünün temel belirtisi olan hematüri şikayetiyle başvuran hastaların bilgisayarlı tomografi veya intravenöz ürografi ile incelenmesi gerekir. Günümüzde hematüri etyolojisi araştırılmasında standart görüntüleme yöntemi olan BT ürografide idrar yollarındaki papiller lezyonlar dolum defekti olarak farkedilir ve obstrüksiyona bağlı gelişen hidronefroz da saptanabilir. Eğer BT yoksa İVP kullanılabilir. Ancak BT ürografi özellikle kasa invaze mesane tümörü ve üst üriner sistem tümörlerinde, lenf nodları ve komşu organ tutulumu açısından daha fazla bilgi verir. Mesane tümörü saptandığında eşzamanlı olarak üst üriner sistem tümörü görülme insidansı %1.8'dir; ancak tümörün trigon yerleşimli olması durumunda %7.5'e yükselir. Yeni tanı konulmuş mesane tümörlü hastanın takibinde BT veya İV ürografi çekilmesi şart değildir. Takip sırasında çok sayıda ve yüksek riskli tümörü bulunanlarda üst üriner sistem tümörü gelişme riski artmış olup, bu hastaların takibinin BT veya İV ürografi ile yapılabileceği bildirilmektedir (105). Transabdominal Ultrasonografi (USG) renal kitlelerin tanımlanması, hidronefroz araştırılması ve mesane lümenindeki kitlelerin görüntülenmesi için olanak sağlar. Bu nedenle hematüri ile başvuran hastalarda obstrüksiyon açısından USG faydalıdır; fakat üst üriner sistem tümörünü ekarte etmez ve BT ürografinin yerine geçmez. CIS tanısında ise görüntülemenin yeri yoktur (106).

Görüntüleme yöntemleri, hem primer hastalık tanısında hem de lokal yayılım, bölgesel ve uzak metastaz araştırılmasında kullanılır (106). Pre-operatif klinik evrelemede başlıca görüntüleme yöntemi BT olup, MR görüntülemeden de faydanılabilir. Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde American Urologic Association (AUA) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzları, tümör yüksek dereceli ve geniş hacimli ise üst üriner sistemin, pelvik bölgenin USG, BT, MR veya IV ürografi ile incelenmesini önermektedir (107). Yeni tanı konan kasa invaze mesane kanserinin evrelenmesinde AUA ve NCCN kılavuzları, abdominopelvik kontrastlı BT ürografi veya MR ürografi ile konvansiyonel akciğer grafisi veya kontrastsız toraks BT, ve eğer ilgili semptomu ve/veya yüksek alkalen fosfataz düzeyi varsa kemik sintigrafisini önermektedir (107,108). Lenf nodu tutulumu veya uzak metastaz araştırılmasında kontrastlı BT standart görüntüleme olup, BT'nin mesane kanserinin invazyon derinliği hakkında verebileceği bilgi yetersizdir. Diğer taraftan MR, yumuşak doku ayrımı yapabilme üstünlüğüne sahip olması nedeniyle kanser invazyon derinliğini belirlemede BT'ye göre daha etkilidir. Dokulardaki metabolik aktiviteyi belirleyen PET görüntüleme, BT ve MR ile kombine edildiğinde, hastalığın yeniden evrelemesi ve kemoterapiye cevabı değerlendirmede kullanılabilir; ancak FDG'nin idrarla atılması nedeniyle mesane kanseri evrelemesinde PET kullanımı sınırlıdır (106).

2.8. Evreleme

Mesane kanserinde evrelemeden bahsedildiğinde patolojik evreleme kastedilmektedir. 2002 yılında Union International Contre le Cancer (UICC) tarafından kabul edilen kanser-lenf nodu-metastaz (TNM) evrelemesi, son olarak 2017 yılında güncellenmiştir (109).

Tablo 2.4. Mesane kanserinin 2017 TNM sınıflaması (109)

T-Primer tümör	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör saptanmamış
Ta	Noninvaziv papiler karsinom
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusunu invaze etmiş
T2a	Tümör yüzeysel kas tabasına yayılmıştır
T2b	Tümör derin kas tabakasına yayılmıştır
T3a	Tümör perivezikal dokuya mikroskopik olarak yayılmıştır
T3b	Tümör perivezikal dokuya makroskopik olarak yayılmıştır
T4a	Tümör prostatik stromayı, seminal vezikülü, uterusu veya vajinayı invaze etmiş
T4b	Tümör pelvis duvarı veya abdominal duvarı invaze etmiş
N-Bölgesel lenf nodları	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Kemik pelviste bir adet lenf nodu metastazı
N2	Kemik pelviste birden çok lenf nodu metastazı
N3	Ana iliak lenf nodlarına metastaz
M-Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1a	Uzak lenf nodu metastazı
M1b	Diğer uzak metastazlar

Mesane kanseri tedavisinde doğru evreleme önemlidir. Mevcut anatomik yayılım evreleme ile belirlenir. Evreleme, hem hasta standardizasyonunda hem de tedavinin düzenlenmesinde klinisyenlere yol gösteren en önemli kriterdir. Mesane kanseri evrelemesinde en önemli amaçlardan biri, kanserin kasa invaziv olup olmadığının belirlenmesidir. Uygulanacak tedavi kararının verilmesinde önemli olan bu durum, uygun

örneklemenin ve patolojik incelemenin ne kadar hayati olduğunu göstermektedir. Yapılan ilk transüretral rezeksiyon (TUR), bu noktada çok önemlidir. Kas invazyonu kararında, muskularis propriya (detrüsör kası) ile lamina propriada bulunan muskularis mukoza düz kasının birbirine karışabilmesi nedeniyle dikkatli olunmalıdır (110). Mesane kanserlerinin evrelemesinde en büyük problemlerden biri, %34-64 oranında görülebilen düşük evrelemedir. Radikal sistektomi spesmenleri incelendiğinde, operasyon öncesi pT1 kansere sahip hastaların %27'sinde pT2 hastalık görülmektedir. Aynı zamanda pT2 hastaların da %49'unun pT3 evreye yükseldiği gözlenmiştir. Bu nedenle Amerikan Üroloji Birliği ve Avrupa Üroloji Birliği kılavuzları, pT1 hastalıkta yeniden evreleme amacı ile re-TUR yapılmasını önermektedir (82,111). Re-TUR yeniden evrelemeye olanak sağlar ve düşük evrelemeyi büyük ölçüde azaltır. Re-TUR ile kasa invaze kanseri de içeren rezidüel hastalık saptanabilir (112). Yapılan bir çalışmada pT1 kanseri olan 701 re-TUR sonuçlarında, %30 oranında pT2 kanser saptanmıştır. Bu oran ilk spesmende kas tabakası izlenmişse %15, izlenmemişse %40 olarak bulunmuştur (113).

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin yaklaşık %15-30'u, 5 yıl içinde kasa invaze kansere progrese olmaktadır. Kanserın çok odaklı olması, pT1 kanser varlığı, yüksek dereceli kanser olması, kansere CIS eşlik etmesi ve kanser boyutunun 3 cm'den büyük olması gibi yüksek risk kriterlerine sahip olan gruplarda evre progresyon riskinin de yüksek olduğu bilinmektedir. Vasküler invazyon, artmış mikrovasküler dansite, submukozal invazyon derinliği, moleküler genetik değişiklikler ve kanser belirteçlerinin yüksekliğinin prognostik önemi ile ilgili literatürde yeterli kanıt yoktur.

Kasa invaze kanserlerde de, kasa invaze olmayan kanserlerde olduğu gibi alt gruplara ait tartışmalar vardır. Kas invazyon derinliğinin, hastalıksız sağkalımı etkilemediğine dair çalışmalar mevcuttur (114). Ekstravezikal yayılımın mikroskobik (T3a) ve makroskopik (T3b) olmasının rekürrens ve sağkalım açısından ayırım yaratmadığı bildirilmiştir. Bu konudaki araştırmaların sonucunda T2 kanserlerde invazyon derinliğinden ziyade, tümör büyüklüğünün; T3 kanserlerde ise ekstavezikal yayılımının nasıl olduğundan

ziyade, lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği ve lenfovasküler invazyonun prognoz açısından daha önemli olduğu ve bu hastalara adjuvan kemoterapi verilmesi gerektiği belirtilmiştir (115,116).

Diğer tartışmalı konulardan birisi de T4 kanserlerde prostat yayılımının sınırlarıdır. Prostatik stromal invazyon olmaksızın prostatik üretra yayılımının prognostik öneminin olmadığı gösterilmiştir (117). Prostatik stromal invazyon, kötü prognostik faktör olup 5 yıllık sağkalım oranları %25'den daha düşüktür (118).

2.8.1. Prognostik Faktörler ve Risk Sınıflaması

Günümüzde yüzeysel mesane kanseri terimi bırakılmış ve kasa invaze olmayan mesane kanseri terimi kullanılmaya başlanmıştır. Bu terim mukozaya sınırlı Ta veya karsinoma in situ (CIS) ve submukozayı tutan T1 kanserleri içermektedir. Yeni tanı konan mesane kanserlerinin %75'ini Ta, T1 ve CIS kanserler oluşturur (115).

Tablo 2.5. Kasa invaze olmayan mesane kanserinin prognozu (119)

Kanser tipi	Göreceli sıklık %	Progresyon %	Ölüm %
Noninvaziv			
Papiller	10	0-1	0
DMPPÜN	20	3	0-1
Ta düşük dereceli	20	5-10	1-5
Ta yüksek dereceli	30	15-40	10-25
İnvaziv			
T1 yüksek dereceli	20	30-50	33
CIS			
Primer	10	>50	
Sekonder	90		

Rekürrens ve progresyonu öngörmeye çeşitli parametreler mevcuttur. Mesane kanserlerinde seçilecek tedavide bu parametreler önemli rol oynar (115).

Tablo 2.6. Kasa invaze olmayan mesane kanserinde rekürrens ve progresyonu Etkileyen risk faktörleri (119)

Kanserin evresi
Kanserin derecesi
Multifokalite (>4)
Kanser çapı (>3 cm)
Eşlik eden CIS
Sadece TUR-Tm yapılması ve TUR-Tm sonrası ek intravezikal tedavi
İntravezikal tedaviye 3. ay sistoskopi ve sitolojisindeki yanıt
Rekürrens sıklığı
Lenfovasküler invazyon varlığı

Kasa invaze olmayan mesane kanserleri düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk grupları olarak sınıflandırılmaktadır (120)

Tablo 2.7. Kasa invaze olmayan mesane kanserinde risk gruplarına göre sınıflama (120)

Düşük risk: Primer, soliter, Ta, G1, <3 cm, CIS yok
Orta risk: Düşük ve yüksek risk grubuna girmeyen tüm kanserler
Yüksek risk: T1 ve/veya G3 ve/veya CIS içeren veya multipl, rekürren ve >3 cm Ta G1, G2 kanserler
Çok yüksek risk: T1G3 tümörle beraber CIS, Multipl ve/veya büyük T1G3 ve/veya nüks T1G3 tümör, T1G3 ile prostatik üretrada CIS, ürotelyal karsinomların varyant formları, lenfovasküler invazyon

2.9. Tedavi

2.9.1. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserlerinde Tedavi

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde başlangıç tedavisi her zaman TUR-Tm dir. Günümüzde TUR-Tm hala altın standart yöntemdir. Mesane kanseri tanısı için sistoskopik inceleme ve rezeke edilen dokunun

histolojik değerlendirmesi gerekir. TUR-Tm'nin amaçları; mesane kanserinin histopatolojik tipini ve evresini belirlemek, kanserin invazyon derecesini belirlemek ve görülen kanserleri ortadan kaldırmaktır.

TUR-Tm

Tek, küçük ve Ta görüntüsü veren tümörlerin dışındaki kanserler yüzeyel kas tabakalarını içerecek şekilde rezeke edilmelidir. Bu durum uygun patolojik evrelemenin sağlanması için gereklidir. Eğer tümör yükü fazlaysa ve tam rezeksiyon yapılamadıysa re-TUR-Tm'e ihtiyaç vardır. Re-TUR-Tm, T1 evreli, hatta KİOMK'li yüksek dereceli kanserler için rutin bir uygulama olmalıdır. İlk TUR-Tm'den 2-6 hafta sonra yapılan re-TUR-Tm sonucunda %76'ya varan oranlarda rezidüel kanser saptanabilir. Aynı şekilde re-TUR-Tm sonuçlarına göre %1.7 ile %64 arasında değişen düşük evreleme oranları görülmüştür. Re-TUR-Tm'nin prognozu olumlu yönde etkilediği ve rekürrensi azalttığı saptanmıştır (121). TUR-Tm materyalinde kas dokusu bulunmayan T1 olgularda %49 oranında düşük evreleme yapılmış olduğu görülürken, kas dokusu bulunanlarda bu oranın %14 olduğu rapor edilmiştir (112). Sonuçta, özellikle evre T1 hastalarda ilk TUR-Tm'u takiben 2-6 hafta sonra re-TUR-Tm yapılmasının doğru evreleme ve tedavi seçimi açısından faydalı olacağı düşünülebilir. Yine, yüksek riskli KİOMK'lerde, kanser yükü fazla olan, tam rezeksiyon yapılamayan hastalarda ve ilk TUR-Tm materyalinde muskularis propriya izlenmeyen hastalarda mutlaka re-TUR-Tm yapılmalıdır (122,123).

Çalışmalarda, normal mukozadan random biyopsi alınması önerilmemektedir. Random biyopsiler yalnızca, çoklu tümör ve pozitif sitoloji varlığında önerilmektedir (124).

Lazer Ablasyon

Lazer ile koagülasyon, 2,5 cm'e kadar olan kanserlerin minimal invaziv ablasyonu için uygulanabilir. Neodymium-yttrium-aluminumgarnet (Nd:YAG) lazer mesane kanserleri için en uygun lazer sistemidir. Lazer tedavisi diğer yöntemlere göre daha pahalıdır ancak kanama riski minimaldir ve obturator refleksi neden olmaz. Küçük lezyonlarda genellikle lokal anestezi yeterli olur.

En önemli dezavantajı ise doku örneği alınamamasıdır. Bu nedenle lazer tedavisi için en uygun hasta grubu patolojisi zaten bilinen, rekürren düşük dereceli kanseri olan hastalardır (125). Lazer ile rezeksiyon sonrası progresyon oranı için literatürde yeterli veri yoktur. Genel nüks oranının TUR-Tm ile benzer olduğu bildirilmekte olup standart bir uygulama olmaktan uzak kalmıştır (126).

Tablo 2.8. Lazer tedavisinin avantaj ve dezavantajları (121)

Avantaj	Dezavantaj
Genel anestezi gerektirmez	Kanserin invazyon derecesinin belirlenememesi
Mesane boynu ve üreter orifislerine uygulandığında darlık gelişmez	Patolojik değerlendirme için doku bulunmaması
Daha az kanama ve sonucunda daha kısa süreli drenaj ve irritasyon	Olası çevre organ yaralanması (barsak perforasyonu)
İmplantasyon riski az	
Postoperatif daha az mukozal irritasyon ve morbidite	
Günlük aktivitelere erken dönüş	

İntravezikal Tedaviler

İntravezikal İmmünoterapi

İntravezikal immünoterapi, idrar ve mesane duvarında sitokinlerin artmış ekspresyonu, granülosit, mononükleer ve dentritik hücrelerin birikimi ile karakterize masif bir lokal immün yanıt oluşumuna neden olur. Mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu immünolojik yanıt, rekürrens ve progresyonu önlemede BCG ve diğer ajanların altında yattığına inanılan hücre aracılı sitotoksik mekanizmayı aktive eder. Bunun yanında hastanın immünsupresyon yaratan bir hastalığı veya ileri yaşı mevcutsa intravezikal immünoterapiye yanıt tam olmayabilir (127).

İnterferonlar, antijenik uyarıya karşı üretilen glikoproteinler olup IFN- α en çok bilinen ve üzerinde en çok çalışılmıştır. IFN- α , rezidüel hastalığın tedavisinde kullanılmakta ve rekürrensi azaltmaktadır; ancak CIS tedavisinde, BCG veya intravezikal kemoterapiye göre daha az etkilidir (128).

İntravezikal Kemoterapi

TUR-Tm ile Ta ve T1 tümörler tamamen tedavi edilse de bu kanserler sıklıkla tekrarlar ve kasa invaziv mesane kanserine ilerleyebilirler. Bu nedenle bütün hastalarda adjuvan tedaviyi göz önünde bulundurmak gereklidir (129).

Erken tek doz kemoterapi instilasyonunun kanser hücrelerinin destrüksiyonu yoluyla etki ettiği ve rezeksiyon kenarında rezidüel kanser hücrelerine ablatif etki (kemorezeksiyon) gösterdiği saptanmıştır (130–133). Üç büyük metaanaliz, TUR-Tm'den sonra yapılan erken tek doz kemoterapi instilasyonunun belirgin olarak kanser rekürrens oranını azalttığını göstermiştir (134–136). Postoperatif erken dönemde uygulanan kemoterapi instilasyonu geniş TUR-Tm uygulamalarında ortaya çıkabilecek şüpheli veya belirgin intraperitoneal veya ekstraperitoneal perforasyonlarda ve mesane irrigasyonu gerektirecek kadar çok kanamalı durumlarda yapılmamalıdır. Bu durum ilaç ekstrevasiyonuna bağlı çok ciddi komplikasyonların gelişimine neden olabilir (137).

Düşük riskli hastalarda tek doz erken KT instilasyonu, standart tedavi olarak kabul edilmekte olup rekürrens riskini azaltmaktadır (134). Yapılan bir metaanalizde, erken tek doz intrakaviter kemoterapinin tek başına TUR-Tm'e göre 1. yıldıki rekürrens oranını %44 azalttığı gösterilmiştir (138).

Mitomisin-C, deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini inhibe eden alkilleyici bir ajandır. Rezeksiyon sonrasındaki ilk 6 saatte tek doz, adjuvan haftalık protokolü ve idame tedavisi gibi farklı şekillerde uygulanabilir. Sıklıkla 20-60 mg doz aralığında 6-8 hafta boyunca haftada bir kullanılır. 73 hastalık bir çalışmada, 20 mg ve 40 mg erken tek doz mitomisin-C verilen hasta grupları karşılaştırılmıştır. 2 yıllık rekürrenssiz sağkalım 40 mg alan grupta %61 iken, 20 mg alan grupta %32 saptanmıştır (139). Yine 495 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada orta ve yüksek risk gruplu hastalar 3 gruba ayrılmış olup 1. gruba

uzun dönem mitomisin-C, (6 hafta boyunca haftada bir ve 3 yıl boyunca ayda bir 20mg) 2. gruba kısa süreli mitomisin-C ve 3. gruba da kısa dönem BCG (6 hafta) verilmiş ve 3 yıllık rekürrenssiz sağkalım sırası ile %86, %68 ve %65 bulunmuştur (140). Orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda, adjuvan tedavi olarak intravezikal Mitomisin-C ve BCG instilasyonu standart tedavi olarak önerilse de hangi durumda hangi ilacın seçileceği ve hangi protokolle uygulanacağı halen tartışmalıdır (130). Orta risk grubu için adjuvan BCG ve mitomisin-C tedavisinin eşit etkinliğe sahip olduğu gösterilmişse de, son yapılan çalışmalarda yüksek risk grubunda BCG'nin daha etkili olduğu gösterilmiş olduğundan dolayı bu grupta mitomisin-C önerilmemektedir (141).

Intravezikal kemoterapide kullanılan bir diğer ajan epirubisindir. Sadece TUR-Tm yapılan hastalara göre adjuvan epirubisin alan hastalarda rekürrens riski %12-15 oranında azalmakta olup; ajanın, yapılan pek çok çalışmada intravezikal BCG'ye üstünlüğü saptanamamıştır (142).

Thiotepa, mesane kanserinde intravezikal kullanılan ilk ilaçtır: ancak oldukça irritatif bir ilaç olduğundan dolayı artık günlük pratikte kullanılmamaktadır (143).

Intravezikal BCG Tedavisi

BCG, KİOMK'de en etkili intravezikal ajandır. Kanser progresyon riskini ve radikal sistektomiye gidişi azalttığı, total sağkalımı arttırdığı saptanmıştır. BCG'nin etkinliğini arttırmak ve yan etkilerini azaltmakla ilgili pek çok çalışma yapılmış olup, etkinliği azaltmadan yan etkiyi azaltmak için dozun azaltılmasının, birçok araştırmada etkinliği azaltmadığı belirtilse de, çoğu araştırmada etkinliğin azaldığı bildirilmektedir. BCG suşu üzerinde yapılan modifikasyonlar sonucunda immün yanıtı daha da güçlü uyarmak için rekombinant BCG elde edilmiştir. Rekombinant BCG konakçıda replike olabilmekte, daha çok antijenik madde sekresyonunu sağlamakta ve daha fazla etkili olabilmektedir. Bu artmış etkiden, rekombinant BCG uygulamasına sekonder yükseldiği saptanan IFN- α -2b'nin sorumlu olduğu belirtilmektedir. 6 dozluk indüksiyon BCG tedavisi orta risk grubunda yeterli olup, yüksek risk grubundaki hastalarda optimal etki için tam doz intravezikal BCG tedavisi

idame ile birlikte verilmelidir. İndüksiyonların optimal sayısı ile optimal idame süresi ve şeması tartışmalıdır (144). BCG'nin maksimum etkinliği için 6 haftalık indüksiyon tedavisi sonrası en az 1 yıl idame gereklidir. Yüksek riskli hastalarda 3 yıllık idame, 1 yıllık idame tedavisinden daha etkindir (145). Ancak 1. yılın sonunda hastanın toleransı ve maliyet de göz önünde bulundurularak idame tedavisinin süresine karar verilebilir. Farklı idame şemaları tanımlanmakla birlikte ideal protokol bilinmemektedir. Sıklıkla uygulanan SWOG idame protokolünde 6 haftalık indüksiyonu takiben 3. ve 6. ayda; sonrasında ise 3 yıla tamamlanacak şekilde her 6 ayda bir 3'er haftalık instilasyonlar yapılmaktadır (146). CUETO çalışmasında 3 yıl süreyle, 3 ay da bir yapılan tek instilasyonların yeterli olmayabileceği ileri sürülmüştür (147). Yüksek riskli kanserlerde progresyon oranı ve kansere bağlı ölüm riski yüksektir (148). Yapılan bir metaanalizde, yüksek riskli KİOMK'nde intravezikal BCG verilen hastalarda progresyon riskinde %27'lik bir azalma görülmüştür; ancak bu etki daha çok idame tedavisi alanlarda izlenmiştir (149).

CIS, KİOMK içerisinde yer alsa da, progresyon eğiliminin yüksek olması nedeniyle invaziv kanserlerin bir prekürsörü olarak değerlendirilebilir. Sistoskopide normal mukozadan her zaman ayırt edilemediği için TUR-Tm ile tam rezeksiyon sağlanamayabilir. CIS tanısı varsa mutlaka adjuvan bir tedavi planlanmalıdır. CIS'ta günümüzdeki en etkin tedavi intravezikal BCG'dir. 1 veya 2 kür indüksiyon tedavisi sonrası %65-82 arasında tam cevap izlendiği bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda, indüksiyon tedavisine cevap vermeyen CIS'lı hastalarda %40-60 oranında 2. indüksiyon tedavisine cevap izlenmiştir. İntravezikal BCG'ye cevapsız hastalarda radikal sistektomi planlanmalıdır (150). CIS'da ilk tedavi başladıktan 3 ay sonra kontrol sistoskopi yapılması ve rezeksiyon alanlarından re-biyopsi, normal alanlardan rastgele biyopsi yapılması önerilmektedir. İndüksiyonun 3 aylık kontrolünde nüks, pozitif biyopsi veya pozitif sitoloji saptanması durumunda 2. indüksiyon BCG tedavisi planlanmalıdır (151).

Yüksek riskli KİOMK'de hemen radikal sistektomi yapılması ile TUR-Tm + intravezikal BCG'ye yetersiz yanıt sonrasında sistektomi yapılması karşılaştırılmış ve benzer 5 yıllık sağkalım oranları izlenmiştir. Bu yüzden

hastalarda daha az invaziv olan TUR-Tm +BCG tedavisi ilk seçenek olarak tercih edilmiştir. Geç relapslar olmakla beraber BCG tedavisi, progresyonu geciktirmekte ve genel sağkalımı uzatmaktadır (151,152).

İntravezikal BCG uygulamasında en sık görülen yan etki ateştir ve %3 oranında görülür. Ateşten sonra en sık görülen komplikasyonlar; hematüri, granülamatöz prostatit, pnömoni, hepatit, epididimit, sepsis ve kontrakte mesanedir (152).

Radikal Sistektomi

Yüksek dereceli kasa invaze olmayan ve lamina propriaya derin invazyon gösteren, lenfovasküler invazyon gösteren, diffüz CIS bulunan, divertikül içi kanser bulunan, distal üreterleri veya prostatik üretrayı tutan, başlangıç tedavisine refrakter olan ve çok büyük veya endoskopik tedaviye anatomik olarak uygun olmayan mesane kanserlerinde radikal sistektomi düşünülmelidir. T1 kanserli ve CIS bulunan hastalarda, TUR-Tm sonrasında 6 ay veya 1 yıllık BCG tedavisine rağmen tekrarlama durumunda en uygun tedavi radikal sistektomidir (142).

Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserlerinde Takip

KİOMK'nde standart yaklaşım ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ve sonra yıllık izlemlerdir; ancak düşük riskli hastalarda ilk 3 aylık kontrol normalse ikinci kontrol 9. ayda yapılabilir ve nüks olmazsa takipler 5. yılda bitirilebilir. Bunun yanında yüksek riskli hastalarda ilk yıldan sonraki takipleri 6 ay yerine 4 ayda bir yapmak da önerilmektedir (142).

2.9.2. Kasa İnvaze Mesane Kanserlerinin Tedavisi

Mesane kanserlerinin tanı anında yaklaşık %30'u invaziv iken, kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin yaklaşık olarak %25'nin takipleri sırasında invaziv olabileceği, bunlarında %50'sinin metastaz yapabileceği tahmin edilmektedir (153).

Radikal Sistektomi

Kasa invaziv mesane kanserlerinin (T2-T4a, N0- Nx, M0) cerrahi tedavisinde RS ve bilateral lenf nodu diseksiyonu hala altın standart yöntemdir (154).

RS Zamanı?

En uygun RS zamanı ile ilgili yapılan çalışmalar çelişkili olsa da, tanıdan itibaren 3. aydan sonra ekstraperezikal hastalık riskinin %52'den %81'e yükseldiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (155). Bu kapsamda, primer tanıdan sonra 12 hafta içinde yapılan cerrahinin sağkalım ve ekstraperezikal yayılım açısından daha avantajlı olduğu düşünülmektedir (156–158).

Sağkalım

RS sonrasında sağkalımı ortaya koymak için yapılan bir çalışmada (159), 5 yıllık rekürrensiz sağkalım oranı %58 ve kansere özgü sağkalım oranı %66 olarak bildirilmiştir. Başka bir çalışmada 5 yıllık rekürrensiz sağkalım %68, genel sağkalım ise %66, 10 yıllık sağkalım oranları sırası ile %60 ve %43 olarak raporlanmıştır. Lenf nodu pozitif olan hastalarda ise 5 yıllık rekürrensiz sağkalım daha düşük (%33-34) olarak bildirilmiştir (160).

Kasa İnvaziv Mesane Kanserlerinde RS Sonrası Takip

RS sonrasında hastalar rutin hemodinamik ve idrar testlerinin yanı sıra ilk yıl 3 ayda bir, ikinci yıl 6 ayda bir ve sonrasında yılda bir olmak üzere ultrasonografi veya BT, akciğer grafisi, sitoloji örnekleri ile takip edilmelidir. Hangi tetkiklerin isteneceği ve bu tetkiklerin sıklığı, hastalığın evresine ve risk grubuna göre revize edilebilir (161).

Mesane Koruyucu Tedaviler

Kasa invaze mesane kanserlerinde, radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu altın standart olarak kabul edilen yöntemdir. Ancak, mesanenin çıkartılması, hastada ciddi morbidite yaratmakta olup, yaşam kalitesini de bozmaktadır. Bunun yanında klinik evre T2 kanserlerde, RS spesmenlerinde T0 patoloji olması %31.3 oranlarında olup, bu hastaların da 5 yıllık süre içerisinde %89'a kadar varan sağkalıma sahip olmaları TUR-Tm'nin seçilmiş hastalarda monoterapi olarak kullanılabilmesine olanak sağlamıştır (162–165). Mesane koruyucu tedavi için; hastalığın erken tümör evresinde (T2) olması, tümör çapının 5 cm'den küçük olması, tümörün unifokal olması, hidronefrozunun olmaması, tedavi başlangıcında tam TUR yapılmış olması ve indüksiyon RT-KT sonrası kontrol sistoskopisinde tam cevap elde edilmiş olması gerekmektedir (166–168). Tekli tedavi modaliteleri RS ile karşılaştırıldığında daha kötü onkolojik sonuçlara sahiptir. Genel olarak kabul edilen tedavi şekli üçlü tedavi (Trimodal tedavi, TMT) olup, maksimal TUR-M'yi takiben RT duyarlılaştırıcı kemoterapi ve RT'dir (169).

Kasa İnvaze Mesane Kanserlerinde Neoadjuvan ve Adjuvan Kemoterapi

Neoadjuvan tedavi ile, verilen ajanın olası mikrometastatik hastalığın vücuda en az yayılmış ve ilerlemiş olduğu en erken dönemde uygulanarak maksimum etkiyi göstermesi amaçlanmaktadır. Diğer yandan da neoadjuvan kemoterapinin verildiği sürenin radikal tedaviyi geciktirmekte olduğuna ait endişeler mevcuttur. Güncel Avrupa Üroloji Birliği kılavuzu, şimdiye kadar yapılan çalışmaların hiçbirinde neoadjuvan kemoterapi nedeni ile gecikerek yapılan radikal sistektominin sağkalıma olumsuz etki göstermediğini belirtmektedir (170). Nordic kombine çalışması, neoadjuvan kemoterapi'nin 5 yıllık genel sağkalımı %8 arttırdığını ve bu sağkalım avantajının özellikle evre T3 hastalarda %11'e ulaştığını göstermiştir. Sisplatin içeren kombinasyon neoadjuvan kemoterapi rejimlerinin evre T2-4a, N0, M0 hasta grubuna verilmesi genel sağkalımı arttırdığı için bu hastalara neoadjuvan kemoterapi önerilmelidir (171).

Güncel Avrupa Üroloji Birliği kılavuzunda, neoadjuvan kemoterapi almamış, lenf nodu pozitifliği olan ya da olmayan, patolojik evre 3 ve 4 hastalara adjuvan kemoterapi verilebileceği belirtilmektedir (170).

2.9.3. Metastatik Mesane Kanserlerinde Tedavi

Evre IV (metastatik) mesane kanseri; hastada pelvik duvar / abdominal duvar tutulumu (T4b), lenf nodu tutulumu (N1-3) ve / veya uzak metastaz (M1) bulunan hastalığı ifade eder (117). Metastatik mesane kanserinde sistemik tedavi ile ortanca genel sağkalım 1 yılı aşarken, 5 yıllık genel sağkalım oranları %15 civarındadır (172). Metastatik mesane kanserinin sistemik tedavisinde platin içeren kemoterapi kombinasyonları kullanılmaktadır. 1992 yılında Loehrer ve arkadaşlarının yaptığı, 269 hastayı içeren randomize faz III klinik çalışmasında, platin içeren metotreksat, vinblastin, adriyamisin, sisplatin (M-VAC) rejimi ile yanıt oranlarının (%39 ve %12), progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranlarının tek ajan sisplatine göre anlamlı olarak daha iyi olduğu saptanmıştır (173). Ancak, kombine kemoterapide daha fazla toksisite (febril nötropeni, bulantı, kusma, mukozit) görülmüştür.

MVAC'nin etkinliğinin sınırlı olması ve yüksek toksisitesi nedeniyle yeni ajanlar ve kombinasyonlar aranmıştır. Sisplatin/gemcitabin kombinasyon rejiminin, MVAC rejimi ile benzer etkinlikte olduğunu ve daha iyi tolere edildiğini gösteren çalışmaların (174,175) ardından GC, çok uluslu bir Faz 3 çalışmada standart MVAC ile karşılaştırılmıştır (176). Bu çalışmada; MVAC ile 14.8 ay, GC ile 13.8 ay ortalama sağkalım sağlanmış olup, iki kombinasyonun birbirlerine üstünlükleri belirtilmemiştir. Yanıt oranları MVAC için %46, GC için %49'dur. Bu iki kombinasyon arasındaki en büyük fark toksisitelerindedir. Gemcitabin/Sisplatin daha az toksiktir (177).

Paklitaksel, sisplatin ve gemcitabinin (PCG), GC ile karşılaştırılmasında genel sağkalımda anlamlı bir düzelme sağlamadığı gözlenmiştir. Bununla birlikte genel yanıt oranları üçlü tedavide daha yüksek bulunmuştur (%55.5'e %43.6). Gemcitabin/sisplatine paklitaksel eklenmesi tek başına GC'ye göre ek majör bir yan etki oluşturmamıştır (174). Son yayınlanan bir meta-analizde, PCG kombinasyonu hem genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım

yönünden MVAC ile benzer sonuçlar verirken GC'ye göre daha üstün bulunmuştur. Objektif yanıt oranları yönünden ise hem MVAC hem de GC'ye üstün bulunmuştur (178). Bu sonuçlara göre PCG kombinasyonunun da 1. basamak kemoterapide bir seçenek olarak kullanılabileceği belirtilmektedir.

Tablo 2.9. Metastatik mesane kanserinde sistemik kemoterapi rejimleri (173)

Sisplatin/Gemsitabin 21 günde 1	Sisplatin Gemsitabin	70 mg/m ² /g (1. gün veya 2. gün) 1000 mg/m ² /g (1. ve 8. günler)
M-VAC 28 günde 1	Metotreksat Vinblastin Doksorubisin Sisplatin	30 mg/m ² /g (1, 15, 22. günler) 3 mg/m ² /g (2, 15, 22. günler) 30 mg/m ² /g (2. gün) 70 mg/m ² /g (1. gün)

Kemoterapi Dışı Diğer Sistemik Tedaviler

Metastatik mesane kanserinde sitotoksik kemoterapi dışında diğer tedavi seçeneklerinin etkisi tam olarak kanıtlanmamıştır. Peptid aşısının veya gen (p53) gen tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği faz I çalışmalar, birinci basamakta farnesil transferaz inhibitörü (tipifarnib), ikinci basamakta temsirolimus etkinliğinin araştırıldığı faz II çalışmalar devam etmekte olup, etkinliği net olarak gösterilmiş olan hedefe yönelik ajanlar henüz bulunmamaktadır (179).

Birinci basamak tedavide sisplatin için uygun olmayan ilerlemiş ya da metastatik mesane kanserli hastalarda immünoterapötiklerle tedavi arayışları da sürmektedir. Bu amaçla programmed cell death-1 (PD-1) inhibitörü pembrolizumab ve programmed cell death-ligand-1 (PD-L1) inhibitörü atezolizumab ile olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Birliği (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı, 2017'de her iki ilacı, sisplatin için uygun olmayan hastaların birinci basamak tedavisi için onaylamıştır. Ancak, bu ilaçların 1. basamakta PD-L1 negatif hastalar için faydasının sınırlı olabileceği de belirtilmiştir. Avrupa Üroloji Kılavuzları şu anda sisplatin tedavisine uygun

olmayan PD-L1 pozitif hastalarda, birinci basamak tedavi olarak immün kontrol noktası inhibitörleri olan pembrolizumab ve atezolizumab önerilebileceğini belirtmektedir. Kılavuzda, eğer PD-L1 negatif ise karboplatin içeren kombine tedavi önerilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (177,180).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01.01.2010-01.01.2022 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda, kas invaziv mesane tümörü tanısı alan ve radikal sistektomi yapılan çalışma kriterlerine uygun 169 hastanın klinik ve demografik verileri incelendi. Hastalara ait klinik, radyolojik ve patolojik parametreler hastane kayıtlarından temin edildi. Hastalara tanı anında evreleme için abdominopelvik BT ve toraks BT çekildiği görüldü. Bunun yanısıra şüpheli durumlarda evreleme için kemik sintigrafisi, PET-BT ve MR gibi diğer görüntüleme yöntemlerinden de faydalandığı saptandı. Tanımlanmış metastaz saptanmayan ve cerrahi seçeneği kabul eden hastalara radikal sistektomi+pelvik lenfadenektomi ve üriner diversiyon yapıldığı tespit edildi.

Hastaların son durumları Enlil hastane bilgi sisteminden, e-Nabız sağlık sisteminden ve telefonla ulaşılarak öğrenildi. Dosyalarına, patoloji raporlarına, son durumlarına ulaşamayan ve telefonla görüşülemeyen takipsiz hastalar çalışma dışı bırakıldı. 169 hastadan 167'sinin klinik evreleme için görüntülemesine ulaşılabildiğinden, klinik evreleme ile ilgili istatistiksel analizler bu hastalar üzerinden yapıldı.

Veriler SPSS 24 programı yardımıyla hazırlanan veritabanına girildi ve istatistik testleri yine bu program ile yapıldı. Çalışmada sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu kullanılarak yapıldı. Genel sağkalım, radikal sistektomiden ölüme kadar geçen süre; hastalıksız sağkalım ise radikal sistektomiden lokal nüks ya da uzak metastaz gelişene kadar geçen süre olarak dikkate alındı. Cox proportional hazard modeli birden fazla değişkenin sağkalıma etkisini değerlendirmede kullanıldı. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar log-rank testi kullanılarak oluşturuldu. İkili karşılaştırmalarda Ki-Kare testi kullanıldı. Bu çalışma için 18.01.2022 tarihinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2022/09 sayılı kararı ile izin alınmıştır.

4. BULGULAR

01.01.2010-01.01.2022 tarihleri arasında, kliniğimizde radikal sistektomi yapılan 179 hasta mevcuttu. Dosyalarına, patoloji raporlarına, son durumlarına ulaşılamayan ve telefonla görüşülemeyen takipsiz 10 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların verileri değerlendirildiğinde 169 hastanın 138'i erkek (%81.7), 31'i kadın (%18.3), erkek kadın oranı 4.4, ortalama yaş 63.97 yıl (Min:40, Max:85), erkeklerde ortalama yaş 63.69 yıl (Min:40, Max:82), kadınlarda ortalama yaş 65.23 yıl (Min:45, Max:85), ortalama takip süresi 31.31 (Min:1, Max:133) aydı.

Radikal sistektomi yapılan 169 hastanın 152'si (%89.9) kasa invaziv, 17'si (%10.1) ise kasa invaziv olmayan mesane tümörlü hastalardı.

169 hastanın 160'ında (%94.7) TUR patolojisi ürotelyal karsinom iken, 6 hastaninkisi (%3.6) skuamöz hücreli karsinom, 2 hastaninkisi (%1.2) adenokarsinom, 1 hastaninkisi ise (%0.6) küçük hücreli karsinomdu. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Sistektomi öncesindeki TUR'da histolojik tiplerin dağılımı

Karsinom tipleri	Sayı (n)	%
Ürotelyal karsinom	160	94.7
Skuamöz hücreli karsinom	6	3.6
Adenokarsinom	2	1.2
Küçük hücreli karsinom	1	0.6
Toplam	169	100

TUR patolojisi ürotelyal karsinom gelen 160 hastanın 82'sinde (%51.3) varyant görülmezken, 32 hastada (%20) skuamöz farklılaşma, 20 hastada (%12.5) mikropapiller varyant görülmüştür (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Sistektomi öncesi TUR'da histolojik varyantların dağılımı

Ürotelyal karsinom histolojik alt tipleri	Sayı (n)	%
Varyant olmayan ürotelyal karsinom	82	51.3
Mikropapiller varyant	20	12.5
Nested varyant	3	1.9
Şeffaf hücreli varyant	6	3.8
Glandüler farklılaşma gösteren varyant	11	6.9
Skuamöz farklılaşma gösteren varyant	32	20
Plazmasitoid varyant	3	1.9
Sarkomatoid varyant	2	1.3
Lenfoepitelyoma benzeri farklılaşma gösteren varyant	1	0.6
Total	160	100

Sistektomi yapılan kasa invaziv patolojiye sahip 152 hastanın 122'si (%80.3) ilk tanı anında kasa invaziv gelmiş olup, 30 hasta (%19,7) takiplerde kas invaziv hastalığa progresyon göstermiştir.

Kliniğimizde TUR ile sistektomi arasındaki ortalama süre 105.29 (Min:13, Max:570) gün, ortanca süre ise 90 gündür.

Tablo 4.3. Hastaların klinik evrelerine göre dağılımı

		Sayı (n)	%
Klinik T evresi	Perivezikal invazyon yok (T0/Ta/T1/T2)	70	41.9
	T3	60	35.9
	T4a	33	19.8
	T4b	4	2.4
Klinik N evresi	N0	134	80.2
	N1	8	4.8
	N2	20	12
	N3	5	3
Klinik M evresi	M0	164	98.2
	M1	3	1.8

Kliniğimizde radikal sistektomi yapılan 169 hastanın 158'ine (%93.5) ileal kondüit, 9'una (%5.3) neobladder, 2 tanesine de (%1.2) üreterokutanostomi uygulanmıştır.

Radikal sistektomi yapılan 32 hastada rezidü tümör izlenmezken; kalan 137 hastanın 127'sinde (%92.7) patoloji sonucu ürotelyal karsinom olarak gelmiştir. Patoloji sonucu ürotelyal karsinom olarak gelen 127 hastanın 55'inde (%43.3) histolojik varyant izlenmezken, 39'unda (%30.7) skuamöz farklılaşma, 17'sinde de (%13.4) mikropapiller varyant görülmüştür (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Sistektomi materyalindeki histolojik bulgular

Histolojik tip	Sayı (n)	%
Ürotelyal karsinom	127	92.7
Skuamöz karsinom	6	4.4
Adenokarsinom	3	2.2
Küçük hücreli karsinom	1	0.7
Toplam	137	100
Ürotelyal karsinom histolojik alt tipler		
Varyant yok	55	43.3
Mikropapiller varyant	17	13.4
Nested varyant	3	2.4
Şeffaf hücreli varyant	2	1.6
Glandüler diferansiyasyon gösteren varyant	7	5.5
Skuamöz diferansiyasyon gösteren varyant	39	30.7
Plazmasitoid varyant	2	1.6
Sarkomatoid varyant	2	1.6
Toplam	127	100

Kliniğimizdeki 169 radikal sistektomi yapılan hastanın 149'unda (%88.2) cerrahi sınır negatif iken, 20 hastada (%11.8) cerrahi sınır pozitif.

Radikal sistektomi sırasında yapılan lenf nodu diseksiyonunda ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 34.63 olup, ortanca değer ise 33'tür.

169 hastanın 18'i neoadjuvan, 48'i ise adjuvan KT almıştır.

Sistektomi patolojisine göre 169 hastanın 39'unda (%23.1) T evresi T4a iken, 32 hastada (%18.9) rezidü tümör izlenmemiştir (Tablo 4.5).

169 hastanın 107'sinde (%63.3) N evresi N0 iken, 29 hastada (%17.2) N evresi, N2 olarak izlenmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.5. Radikal sistektomi patolojisine göre T evresinin dağılımı

T evresi	Sayı (n)	%
T0	32	18.9
Ta	6	3.6
T1	10	5.9
T2a	4	2.4
T2b	28	16.6
T3a	19	11.2
T3b	30	17.8
T4a	39	23.1
T4b	1	0.6
Total	169	100

Tablo 4.6. Patolojik N evresinin dağılımı

N evresi	Sayı (n)	%
N0	107	63.3
N1	15	8.9
N2	29	17.2
N3	18	10.7
Total	169	100

Radikal sistektomi patolojisinde 138 erkek hastanın 50'sinde (%36,2) eş zamanlı prostat kanseri saptanmış olup, prostat kanseri saptanan 50 hastanın 40'ında (%80) gleason skoru, 3+3=6'dır (Tablo 4.7).

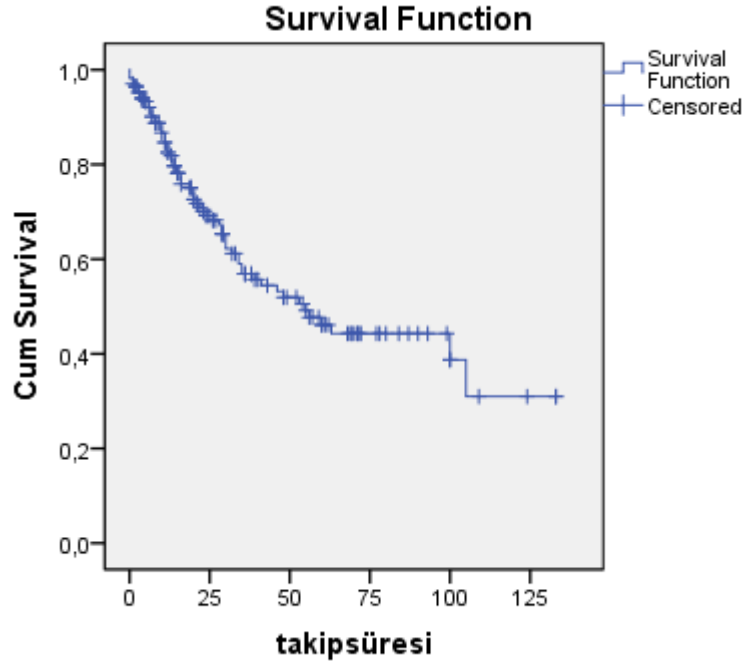
Tablo 4.7. Prostat kanseri Gleason dağılımı

	Sayı (n)	%
Gleason 3+3	40	80
Gleason 3+4	9	18
Gleason 4+3	1	2
Total	50	100

169 hastanın ortalama takip süresi 31.3 (Min:1, Max:133) ay idi. İzlem sonunda hastaların 67'si (%39.6) kaybedilmiş olup, kaybedilen 67 hastanın da 43'ü (%64.2) mesane kanserinden dolayı kaybedilmiştir. 32 hastada (%18.9), takiplerde lokal nüks gelişirken, 50 hastada (%29.6) uzak metastaz geliştiği görülmüştür.

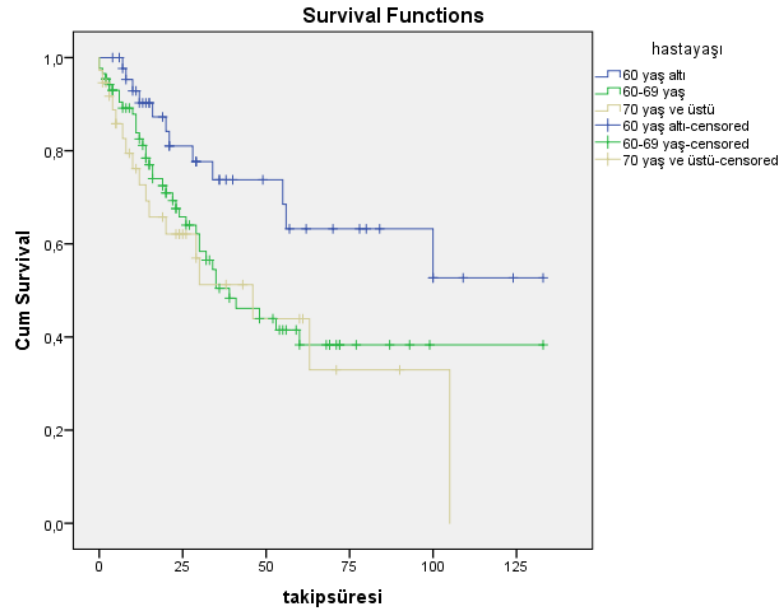
4.1. Genel Sağkalım Analizi

Hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %52.8'dir (Şekil 4.1).



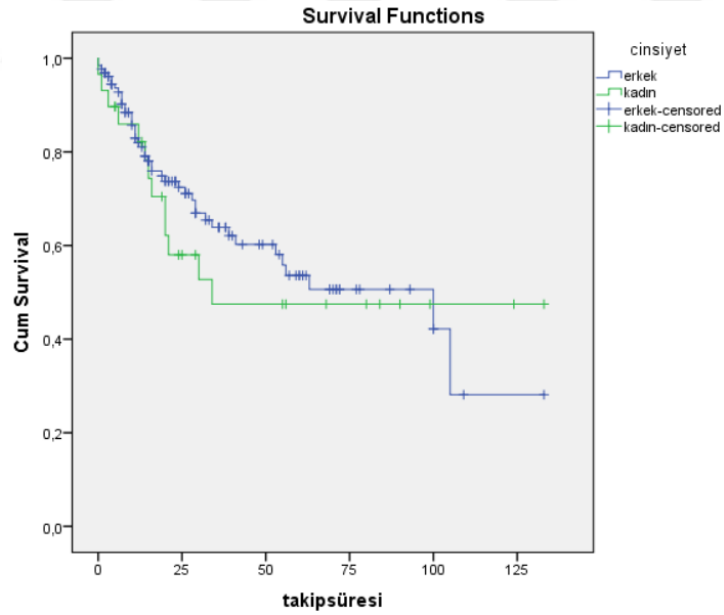
Şekil 4.1. Radikal sistektomi yapılan hastaların genel sağkalım eğrisi

60 yaş altında olanlarda 5 yıllık genel sağkalım %63.2 iken, bu oran 70 yaş üstünde %32.9 olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.036$) (Şekil 4.2).



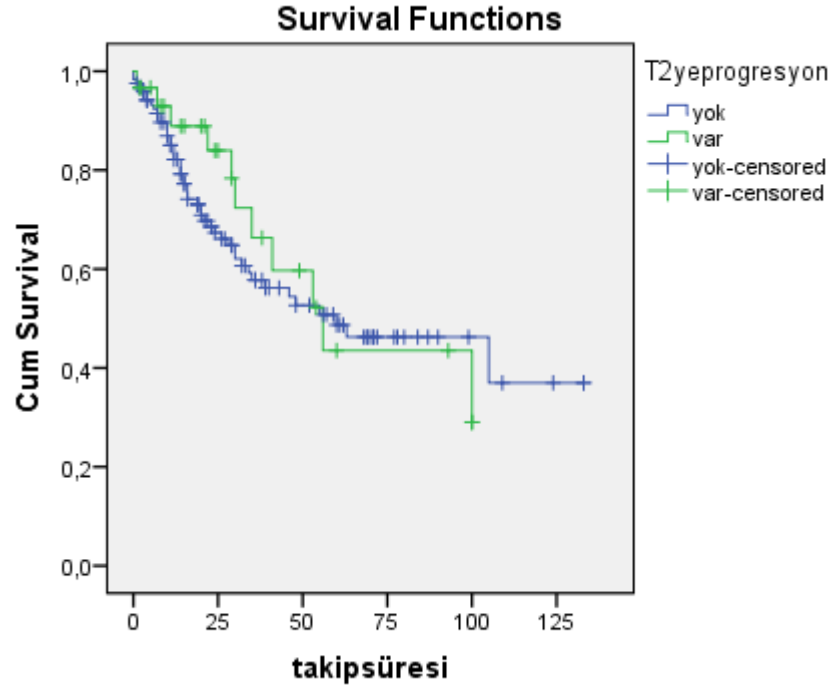
Şekil 4.2. Yaşa göre genel sağkalım eğrisi

Erkeklerde 5 yıllık genel sağkalım oranı %53,6 iken, kadınlarda bu oran % 47,5 olup istatistiksel olarak fark yoktur ($p=0.615$) (Şekil 4.3).



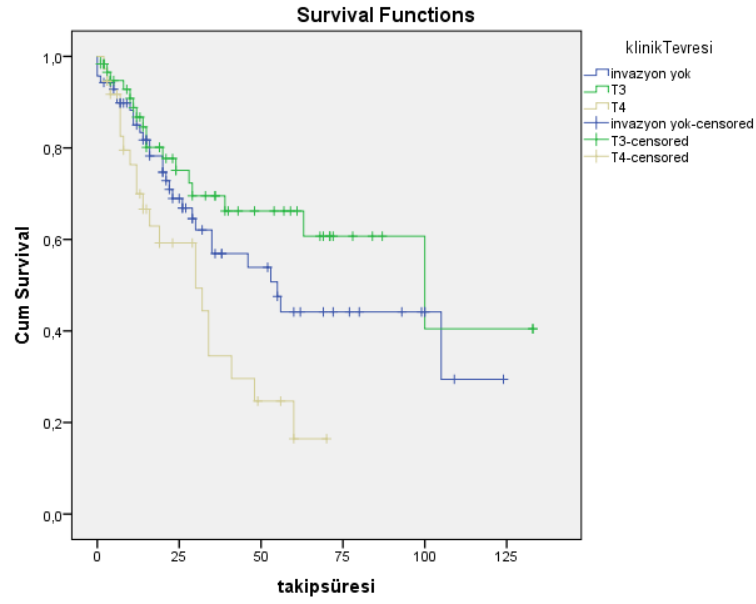
Şekil 4.3. Cinsiyete göre genel sağkalım eğrisi

İlk tanıda kasa invaziv gelen hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %56 olup, ilk tanısı kasa invaziv olmayıp T2'ye progresyon gösteren hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %53'tür ve aralarında istatistiksel açıdan fark yoktur ($p=0.564$) (Şekil 4.4).



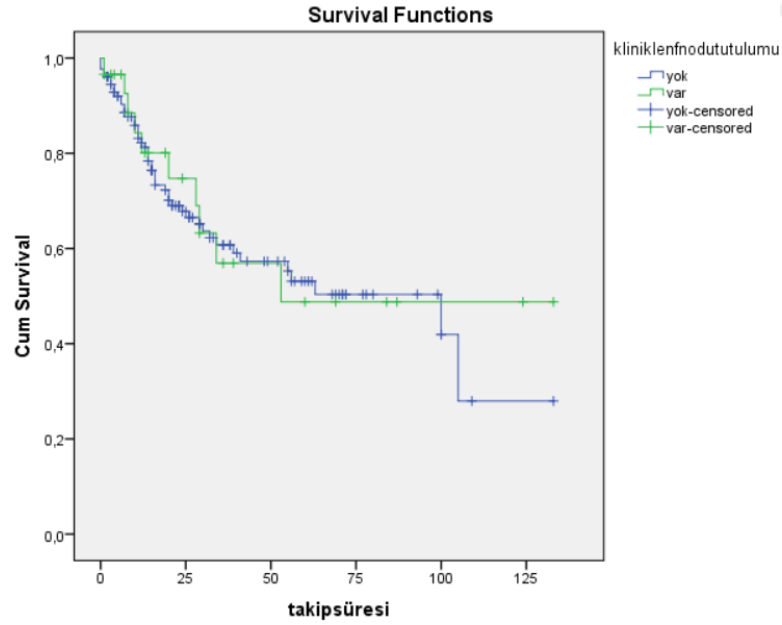
Şekil 4.4. İlk tanıda T2 gelen ve takipte T2'ye progresyon gösteren hastaların genel sağkalım eğrisi

Hastalar klinik T evresine göre gruplandırıldığında klinik evresi T4 olanlarda genel sağkalımın çok daha az olduğu görülmekte olup bu fark anlamlıdır ($p=0.016$) (Şekil 4.5).



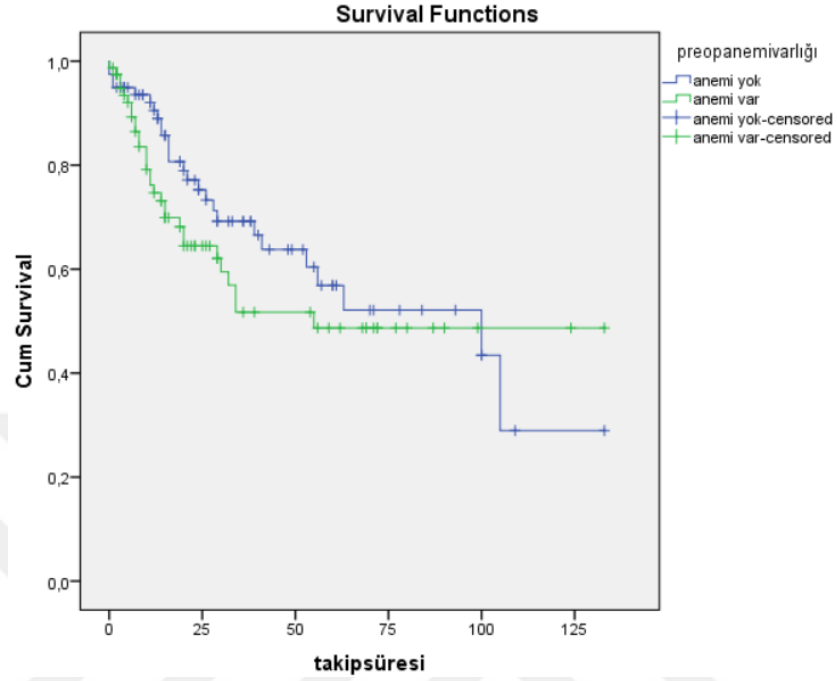
Şekil 4.5. Klinik T evresine göre genel sağkalım eğrisi

Klinik lenf nodu tutulumu izlenen hastalarla, klinik lenf nodu tutulumu izlenmeyen hastalar arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır ($p=0.777$) (Şekil 4.6).



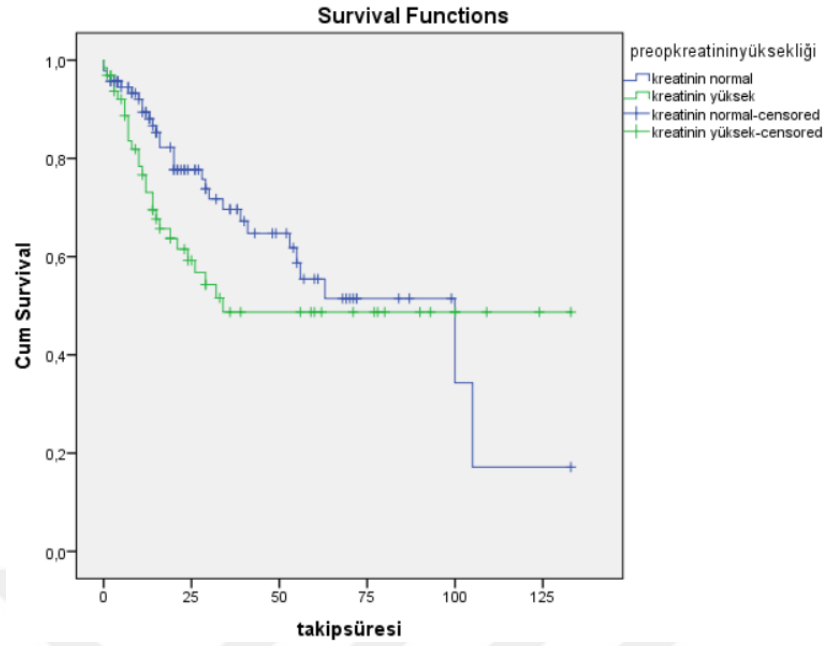
Şekil 4.6. Klinik lenf nodu tutulumunun genel sağkalıma etkisi

Operasyon öncesinde anemisi olan hastalarla, anemisi olmayanlar arasında istatistiksel fark izlenmemiştir ($p=0.253$) (Şekil 4.7).



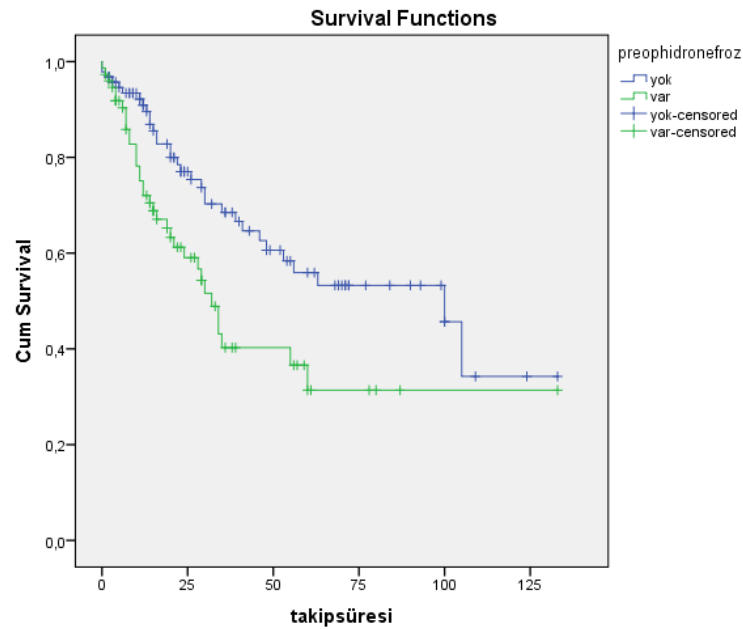
Şekil 4.7. Operasyon öncesi aneminin genel sağkalıma etkisi

Operasyon öncesinde kan kreatinin değeri yüksek olan hastalarla, normal olanlar karşılaştırıldığında, kreatinin değeri normal olanlarda genel sağkalım anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir ($p=0,025$) (Şekil 4.8).



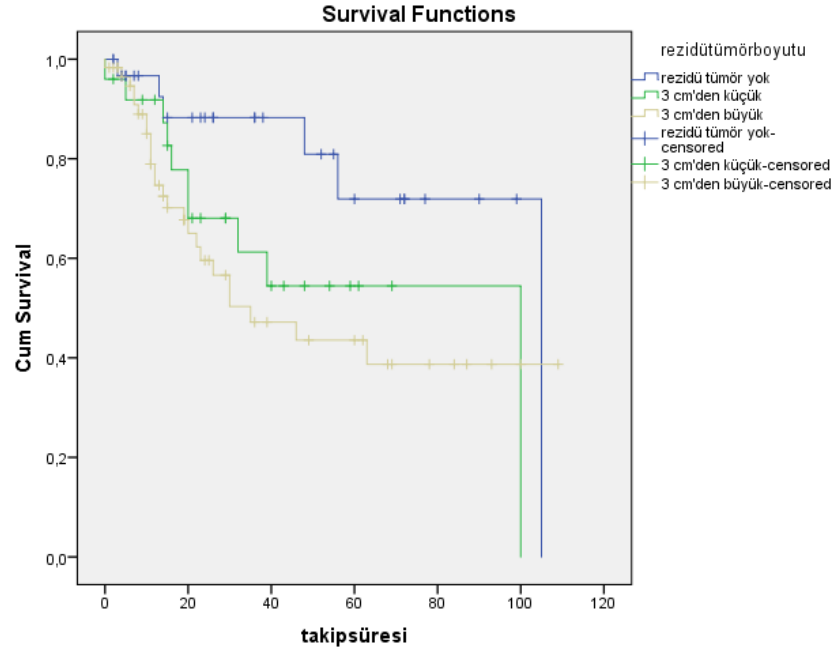
Şekil 4.8. Operasyon öncesi kan kreatinin değerinin genel sağkalıma etkisi

Operasyon öncesinde hidronefrozu olmayan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %64 iken, hidronefrozu olanlarda bu oran %38 olup, bu fark istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlıydı ($p=0,004$) (Şekil 4.9).



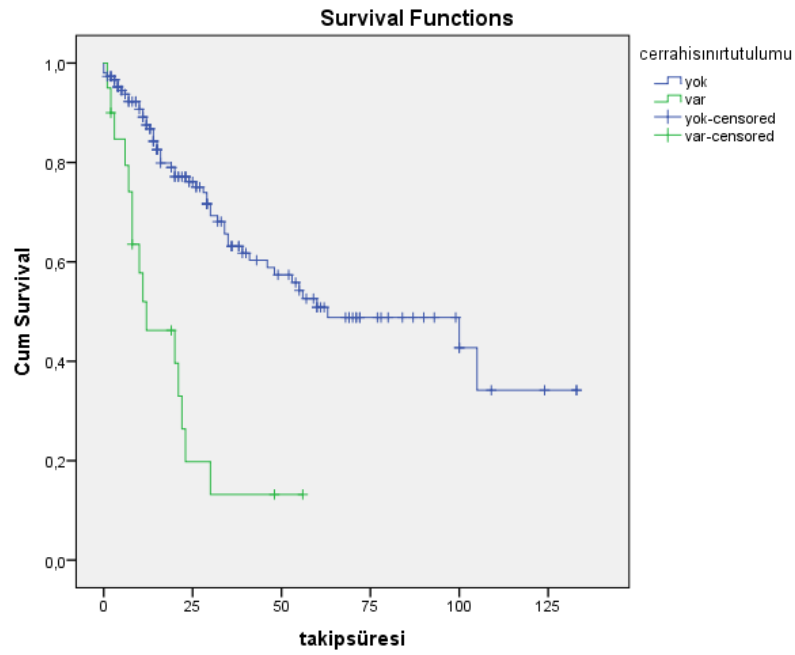
Şekil 4.9. Operasyon öncesi hidronefrozun sağkalıma etkisi

Sistektomi materyalinde rezidü tümör izlenmeyen hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %71.9 iken, bu oran rezidü tümör çapı 3 cm'in üstünde olanlarda %38.7 olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.032$) (Şekil 4.10).



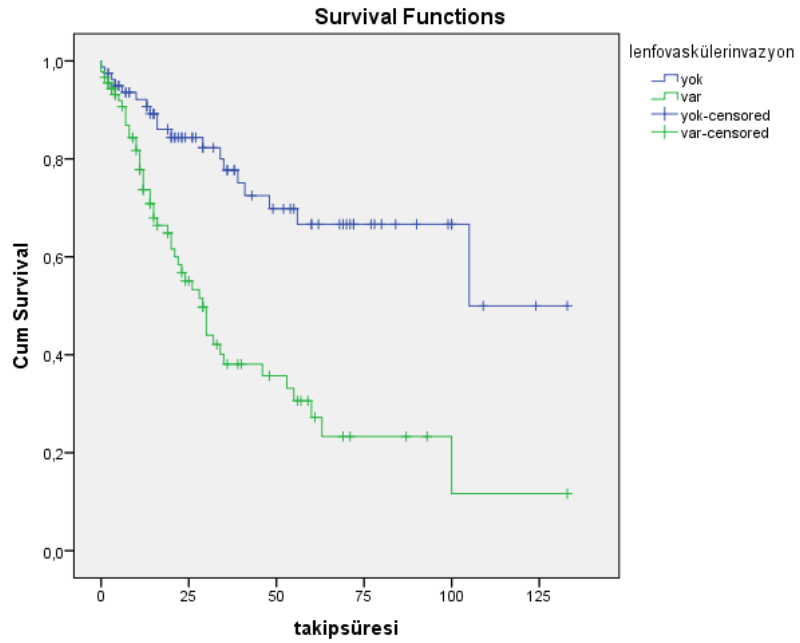
Şekil 4.10. Rezidü tümör boyutunun genel sağkalıma etkisi

Cerrahi sınırı negatif olan hastalarda 2 yıllık sağkalım oranı %74.9 iken, cerrahi sınırı pozitif olanlarda 2 yıllık sağkalım oranı %19'lara düşmektedir ve bu fark istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlıdır ($p<0,001$) (Şekil 4.11).



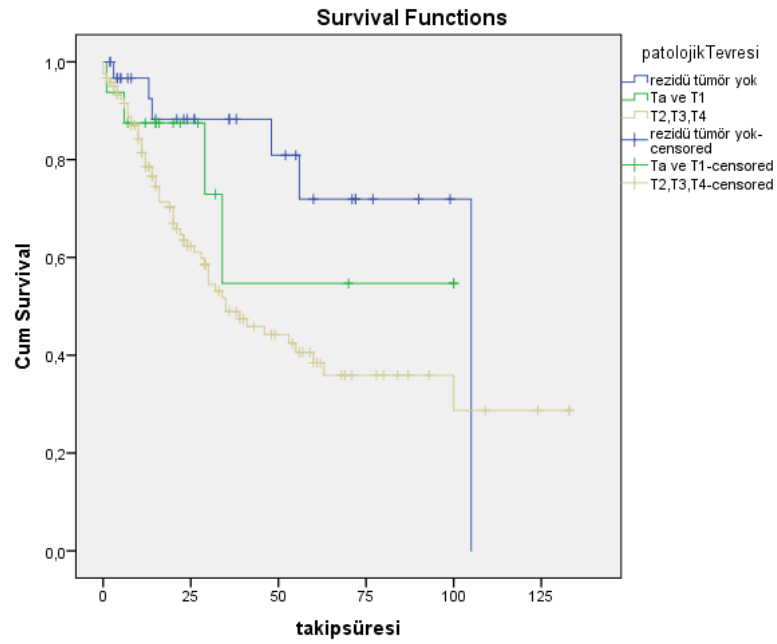
Şekil 4.11. Cerrahi sınırın genel sağkalıma etkisi

Lenfovasküler invazyonu olan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranı %34 iken, olmayanlarda bu oran %70 olarak izlenmiştir ve bu fark istatistiksel açıdan çok yüksek derecede anlamlıydı ($p < 0,001$) (Şekil 4.12).



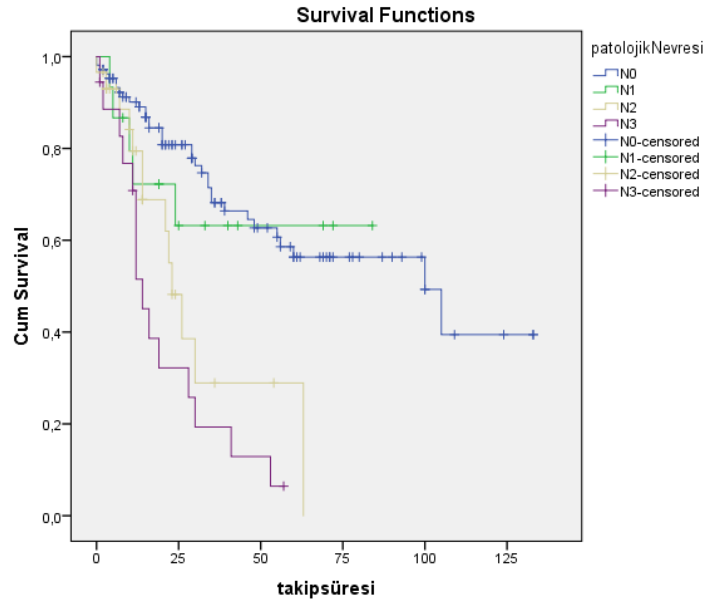
Şekil 4.12. Lenfovasküler invazyonun genel sağkalıma etkisi

Hastalar patolojik T evresine göre rezidü tümör olmayanlar, Ta/T1 ve T2/T3/T4 olarak gruplandırıldığında rezidü tümör olmayan grupta 5 yıllık genel sağkalım %71.9, Ta/T1 olan grupta %54.7, T2/T3/T4 olan grupta ise %38.5 olarak izlenmiştir ve genel sağkalımın rezidü tümör olmayan grupta en fazla olduğu görülmektedir. Bununla birlikte bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p=0,014$) (Şekil 4.13).



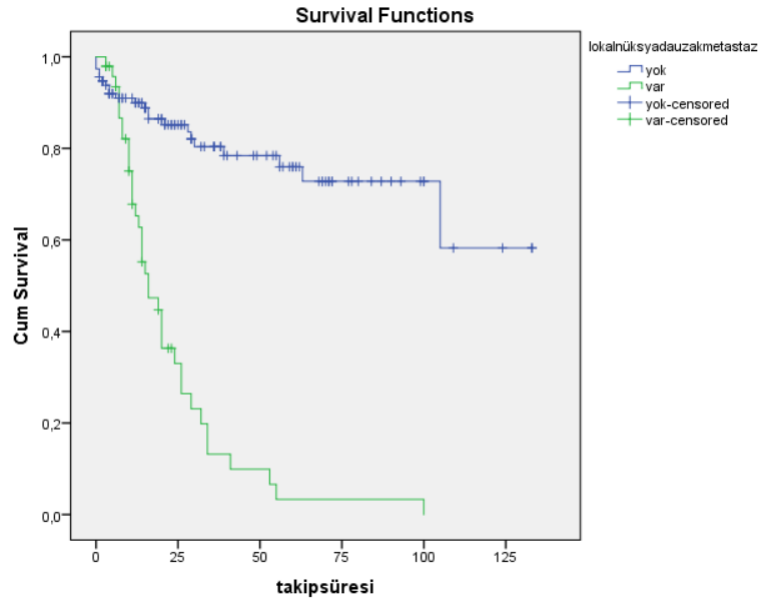
Şekil 4.13. Patolojik T evresinin genel sağkalıma etkisi

Patolojik N evresine bakıldığında evre N0 olan grupta genel sağkalımın en fazla olduğu, evre N3 olan grupta ise genel sağkalımın en düşük olduğu görülmektedir ve bu fark istatistiksel açıdan çok yüksek düzeyde anlam ifade etmektedir ($p<0,001$) (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Patolojik N evresinin genel sağkalıma etkisi

Takipte lokal nüks ya da uzak metastaz gelişmeyen hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranı %76 iken, lokal nüks ya da uzak metastaz gelişenlerde 3 yıllık genel sağkalım oranı %13'tür ve bu iki grup arasındaki sağkalım farkı çok yüksek derecede anlamlıdır ($p < 0,001$) (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. Lokal nüks ya da uzak metastaz gelişiminin genel sağkalıma etkisi

Sistektomi materyalinde varyant histolojiye sahip ürotelyal karsinomlu hastalarla varyant histolojisi olmayan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak sağkalım farkı izlenmemiştir ($p=0.37$).

Son yapılan TUR-Tm sonrası 90 günden önce radikal sistektomi yapılan hastalarla, 90 günden sonra radikal sistektomi yapılan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak sağkalım farkı bulunmamıştır ($p=0.484$).

Sistektomi materyalinde CIS olan hastalarla olmayanlar karşılaştırıldığında genel sağkalım açısından fark yoktur ($p=0.637$).

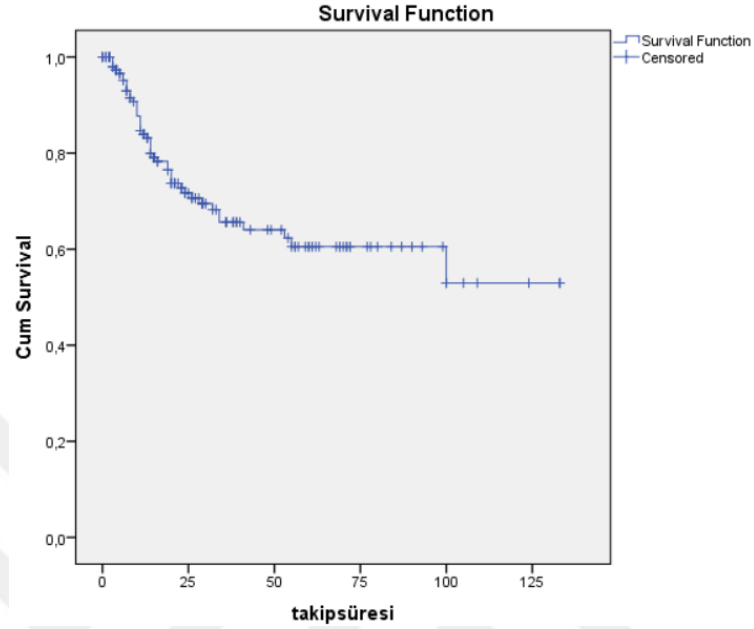
Radikal sistektomide çıkarılan lenf nodu sayısına bakıldığında median değer 33 olarak belirlenirken bu değer altında ve üstünde kalan hastalar karşılaştırıldığında ($p=0.52$) ya da çıkarılan lenf nodu sayısına göre hastalar 0-20, 20-40, 40 ve üstü olarak gruplandırıldığında ve bu gruplar karşılaştırıldığında ($p=0.408$) aralarında istatistiksel olarak genel sağkalım farkı izlenmemiştir.

Radikal sistektomi öncesinde bakılan AST/ALT oranına göre hastalar karşılaştırıldığında (median değer 1.24), bu oranın yüksek olduğu hastalarla normal olan hastalar arasında genel sağkalım açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0.218$).

Lenf nodu pozitif hastalarda, pozitif lenf nodu sayısına bakıldığında ve median değer 3 olarak belirlendiğinde 3 ve daha az pozitif lenf nodu olan hastalarla 3'den fazla pozitif lenf nodu olan hastalar arasında genel sağkalım farkı izlenmemiştir ($p=0.061$).

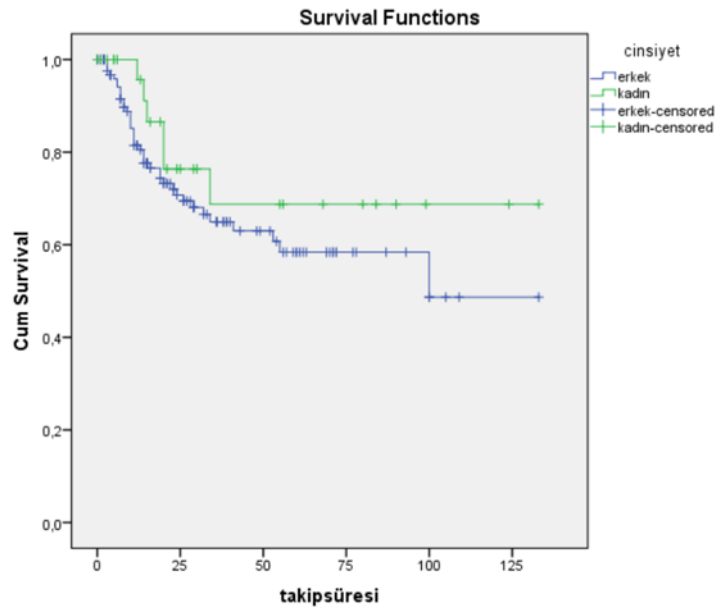
4.2. Hastaliksız Sağkalım Analizi

Hastaların 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %60.5'dir (Şekil 4.16)



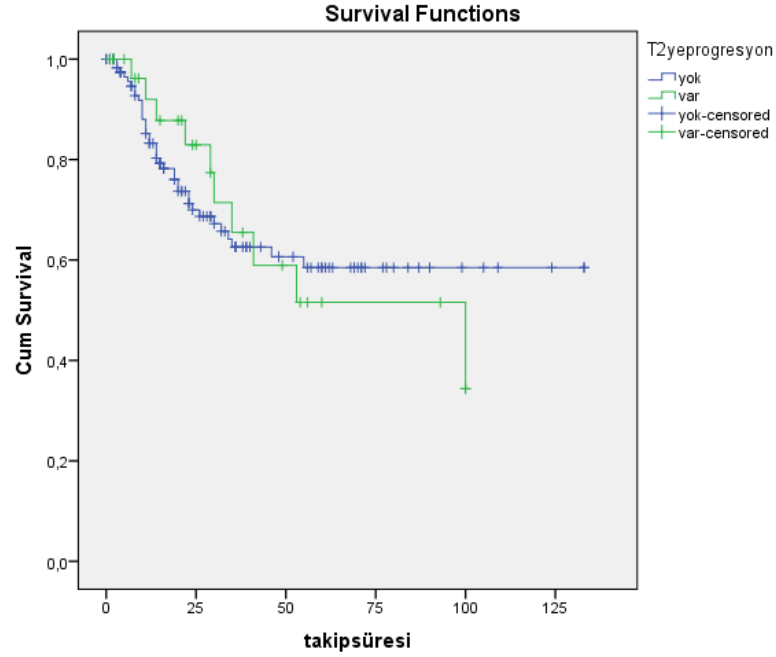
Şekil 4.16. Hastaliksız sağkalım eğrisi

Kadınlar ve erkekler arasında hastaliksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0.28$) (Şekil 4.17).



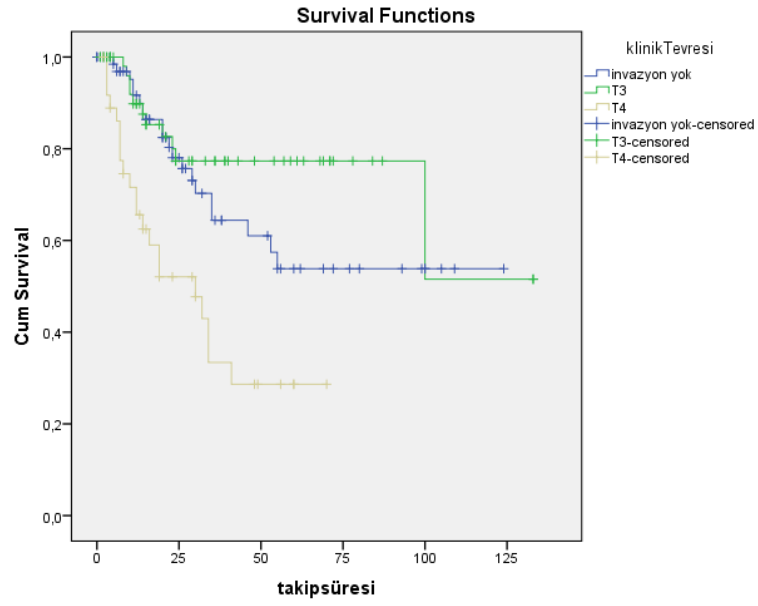
Şekil 4.17. Cinsiyete göre hastaliksız sağkalım eğrisi

İlk tanıda kas invaziv gelen hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %63 olup, kas invaziv hastalığa progresyon gösteren hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %62'dir ve aralarında istatistiksel açıdan fark yoktur ($p=0.752$) (Şekil 4.18).



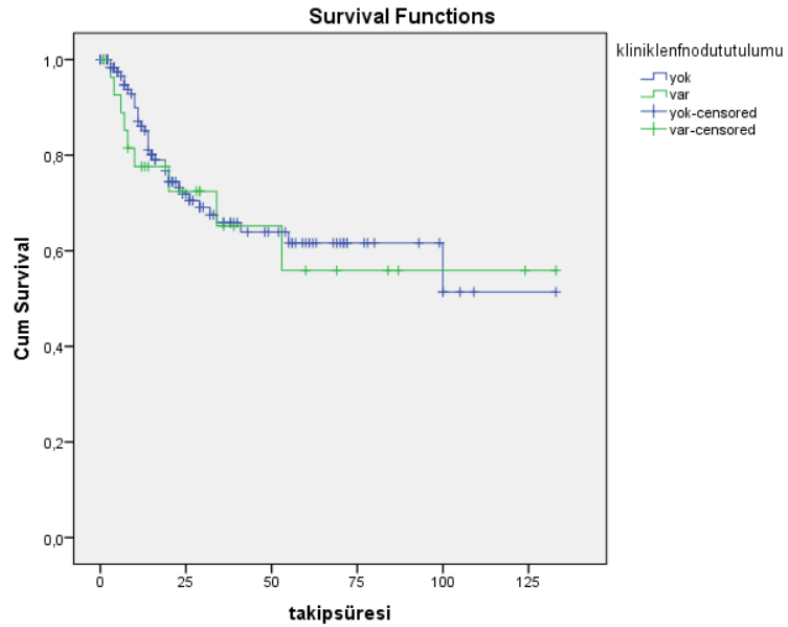
Şekil 4.18. Kas invaziv hastalığa progrese olan hastaların hastalıksız sağkalım eğrisi

Hastalar klinik T evresine göre gruplandırıldığında klinik evresi T4 olanlarda hastalıksız sağkalımın daha az olduğu ve bu farkın çok yüksek düzeyde anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.001$) (Şekil 4.19).



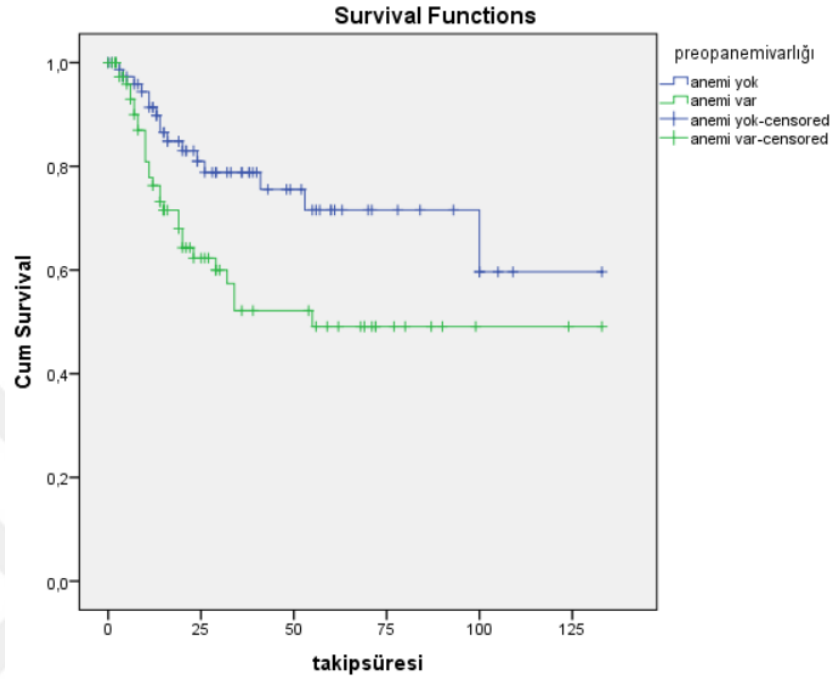
Şekil 4.19. Klinik T evresine göre hastalıksız sağkalım eğrisi

Klinik lenf nodu tutulumu izlenen hastalarla, klinik lenf nodu tutulumu izlenmeyen hastalar arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır ($p=0.743$) (Şekil 4.20).



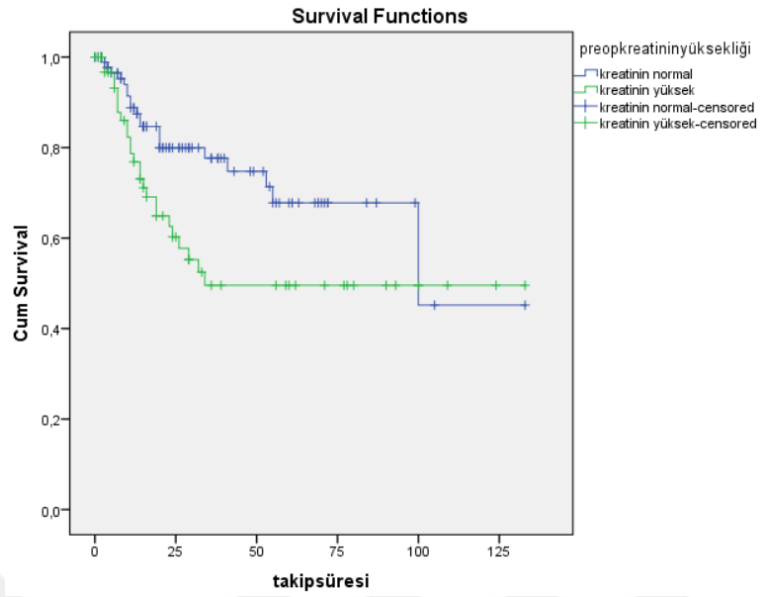
Şekil 4.20. Klinik lenf nodu tutulumunun hastalıksız sağkalım eğrisi

Operasyon öncesinde anemisi olan hastalarla anemisi olmayanlar karşılaştırıldığında, anemisi olmayanlarda hastalıksız sağkalım daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.012$) (Şekil 4.21).



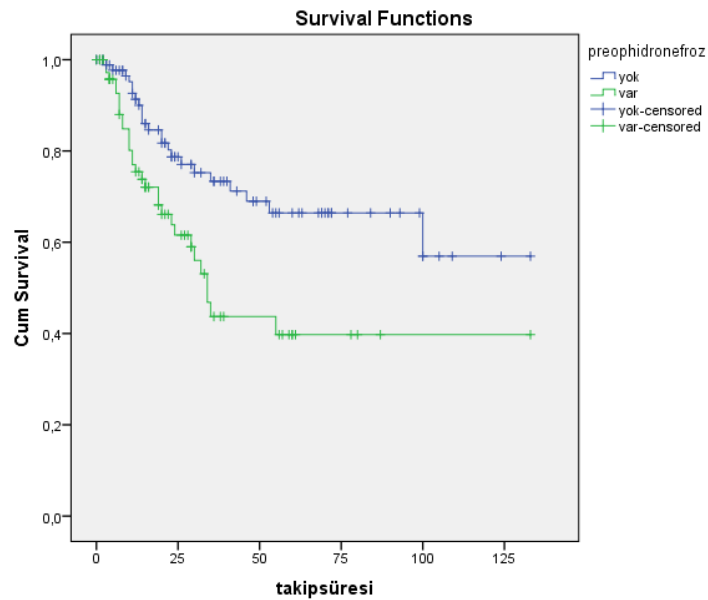
Şekil 4.21. Operasyon öncesi aneminin hastalıksız sağkalıma etkisi

Operasyon öncesinde kan kreatinin değeri yüksek olan hastalarla, normal olanlar karşılaştırıldığında kreatinin değeri normal olanlarda hastalıksız sağkalım oranı daha fazladır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.022$) (Şekil 4.22).



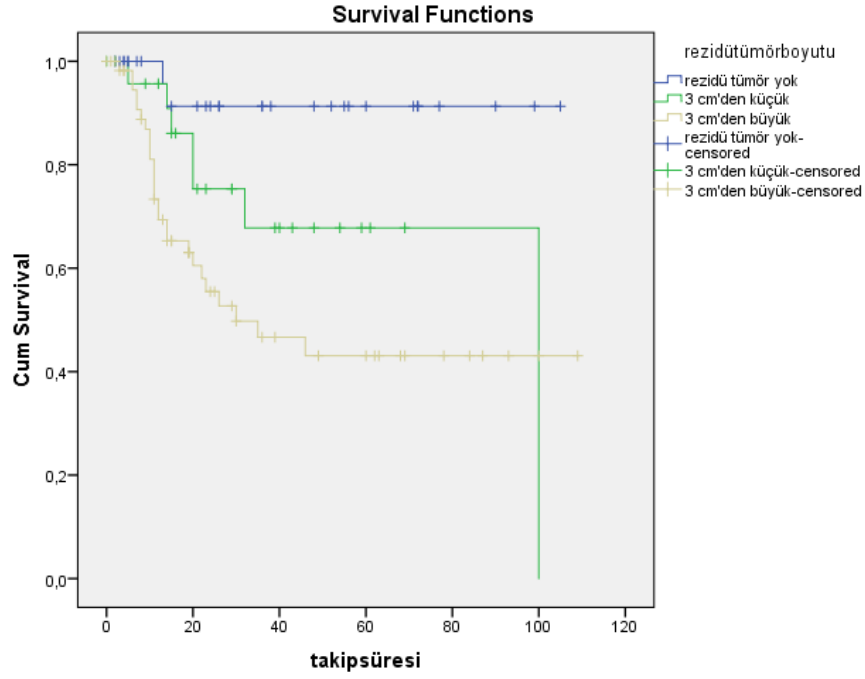
Şekil 4.22. Operasyon öncesi kan kreatinin değerinin hastalıksız sağkalıma etkisi

Operasyon öncesinde hidronefrozu olmayan hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %74 iken, hidronefrozu olanlarda bu oran %41 olup, bu fark istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlıydı ($p=0.001$) (Şekil 4.23).



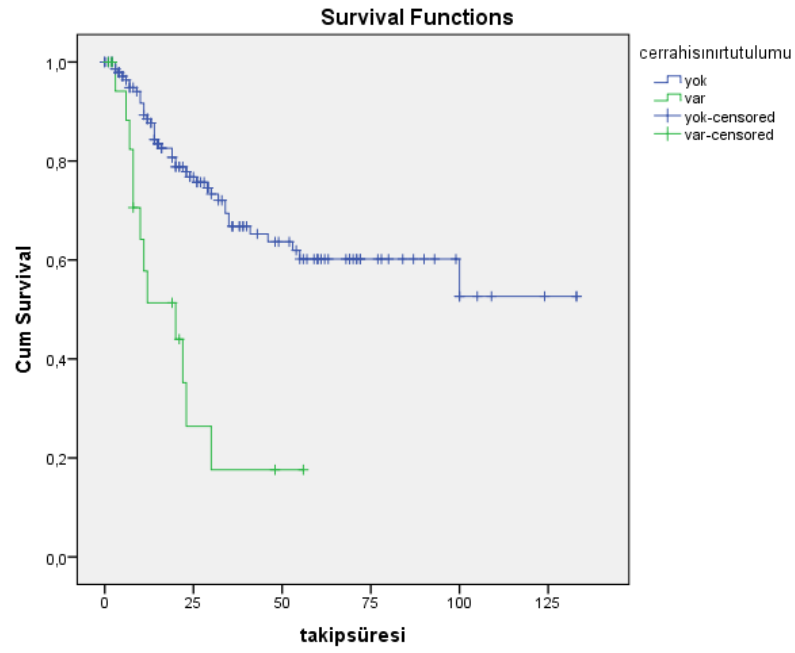
Şekil 4.23. Operasyon öncesi hidronefrozun hastalıksız sağkalıma etkisi

Sistektomi materyalinde rezidü tümör izlenmeyen hastalarda hastalıksız sağkalım, rezidü tümör izlenen hastalara göre daha yüksek olup bu fark çok yüksek derecede anlamlıdır ($p=0.001$) (Şekil 4.24).



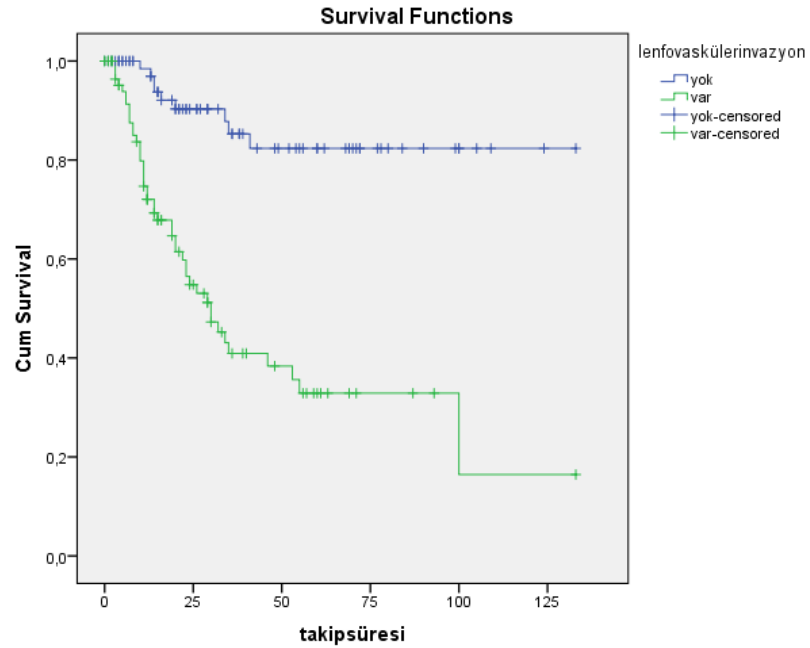
Şekil 4.24. Sistektomi materyalindeki rezidü tümör boyutunun hastalıksız sağkalıma etkisi

Cerrahi sınırı negatif olan hastalarda 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %75 iken, cerrahi sınırı pozitif olanlarda 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %33'lere düşmektedir ve bu fark istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlıdır ($p<0.001$) (Şekil 4.25).



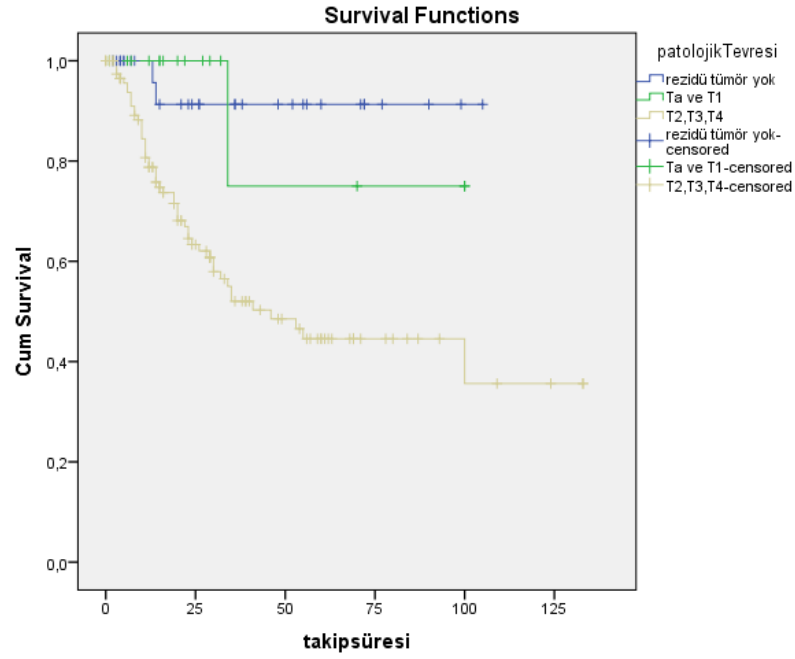
Şekil 4.25. Cerrahi sınır pozitifliğinin hastalıksız sağkalıma etkisi

Lenfovasküler invazyonu olan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı lenfovasküler invazyonu olmayan hastalara göre belirgin olarak daha azdır ve bu fark istatistiksel açıdan çok yüksek derecede anlamlıydı ($p < 0.001$) (Şekil 4.26).



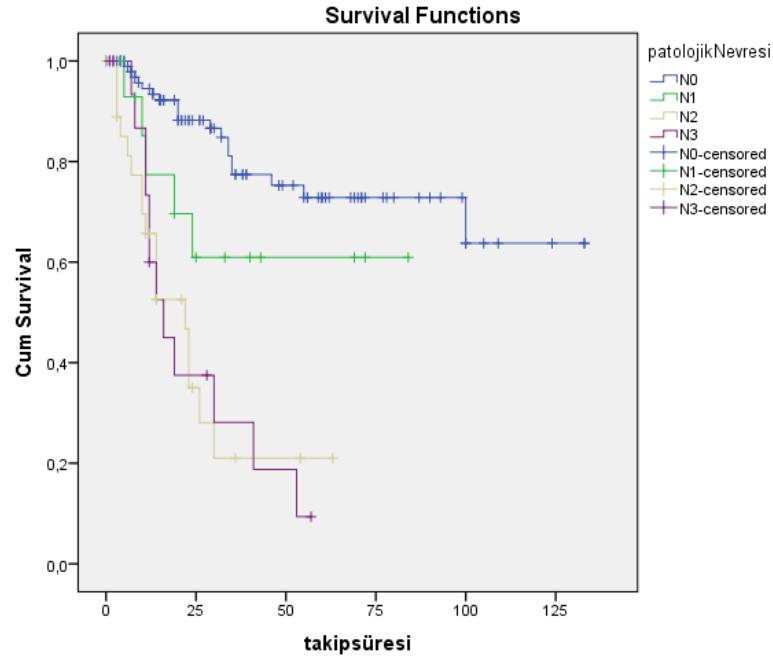
Şekil 4.26. Lenfovasküler invazyonun hastalıksız sağkalıma etkisi

Hastalar patolojik T evresine göre rezidü tümör olmayanlar, Ta/T1 ve T2/T3/T4 olarak gruplandırıldığında hastalıksız sağkalımın rezidü tümör olmayan grupta en fazla, evre T2/T3/T4 olan grupta ise en az olduğu görülmektedir. Bununla birlikte bu fark istatistiksel olarak da çok yüksek derecede anlamlıdır ($p<0.001$) (Şekil 4.27).



Şekil 4.27. Patolojik T evresine göre hastalıksız sağkalım eğrisi

Patolojik N evresine bakıldığında evre N0 olan grupta hastalıksız sağkalımın en fazla olduğu, evre N3 olan grupta ise hastalıksız sağkalımın en düşük olduğu görülmektedir ve bu fark istatistiksel açıdan çok yüksek düzeyde anlam ifade etmektedir ($p<0.001$) (Şekil 4.28).



Şekil 4.28. Patolojik N evresine göre hastalıksız sağkalım eğrisi

Sistektomi materyalinde varyant histolojiye sahip ürotelyal karsinomlu hastalarla varyant histolojisi olmayan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak hastalıksız sağkalım farkı izlenmemiştir ($p=0.224$).

Son yapılan TUR-Tm sonrası 90 günden önce radikal sistektomi yapılan hastalarla, 90 günden sonra radikal sistektomi yapılan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak hastalıksız sağkalım farkı bulunmamıştır ($p=0.537$).

Sistektomi materyalinde CIS olan hastalarla olmayanlar karşılaştırıldığında hastalıksız sağkalım açısından fark yoktur ($p=0.488$).

Radikal sistektomide çıkarılan lenf nodu sayısına bakıldığında median değer 33 olarak belirlenirken bu değer altında ve üstünde kalan hastalar karşılaştırıldığında ($p=0.577$) ya da çıkarılan lenf nodu sayısına göre hastalar 0-20, 20-40, 40 ve üstü olarak gruplandırıldığında ve bu gruplar karşılaştırıldığında ($p=0.799$) aralarında istatistiksel olarak hastalıksız sağkalım farkı izlenmemiştir.

Radikal sistektomi öncesinde bakılan AST/ALT oranına göre hastalar karşılaştırıldığında (median değer 1.24), bu oranın yüksek olduğu hastalarla normal olan hastalar arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0.924$).

Lenf nodu pozitif hastalarda pozitif lenf nodu sayısına bakıldığında ve median değer 3 olarak belirlendiğinde 3 ve daha az pozitif lenf nodu olan hastalarla 3'den fazla pozitif lenf nodu tutulumu olan hastalar arasında hastalıksız sağkalım farkı izlenmemiştir ($p=0.204$) (Şekil 4.30).

Ki-Kare bağımsızlık testine göre cerrahi sınır pozitifliği ile lokal nüks arasındaki ilişki çok yüksek derecede anlamlı olarak bulundu ($p<0.001$).

Klinik T evrelemesi ile patolojik T evrelemesi arasındaki ilişki, Ki-Kare bağımsızlık testine göre çok yüksek derecede anlamlı idi ($p=0.001$).

Klinik N evrelemesi ile patolojik N evrelemesi arasındaki ilişki de Ki-Kare bağımsızlık testine göre çok yüksek derecede anlamlı olarak saptandı ($p=0.001$).

Yapılan çok değişkenli analizde (cox regression); hasta yaşının ($p=0.027$) (HR: 1.52), cerrahi sınır tutulumunun (0.014) (HR:2.16), patolojik lenf nodu evresinin (0.023) (HR:1.31), lokal nüks ya da uzak metastaz gelişiminin ($p<0.001$) (HR:4.76), genel sağkalımda; cerrahi sınır tutulumunun ($p=0.011$) (HR:2.4) ve patolojik lenf nodu evresinin ($p<0.001$) (HR:1.68) ise hastalıksız sağkalımda bağımsız prognostik faktörler olduğu görülmüştür. Genel sağkalımda operasyon öncesi hidronefroz durumunun ($p=0.12$), lenfovasküler invazyon durumunun ($p=0.352$), patolojik T evresinin ($p=0.529$), ve klinik T evresinin ($p=0.826$), hastalıksız sağkalımda ise, yine operasyon öncesi hidronefroz durumunun ($p=0.158$), lenfovasküler invazyon durumunun ($p=0.074$), patolojik T evresinin ($p=0.454$), klinik T evresinin ($p=0.705$) ve hasta yaşının ($p=0.059$) bu analizde anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

İnvaziv mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi uygulanan hastalarda prognostik faktörlerin belirlenmesi, hastaların düşük ve yüksek riskli olarak tanımlanması en önemli sorunlardan birisidir. Progresyon ve mortaliteden korumak amacıyla gerektiğinde agresif tedavi ne kadar önemliyse, gereksiz tedavilerle hastanın hayat kalitesini bozmamak ve ekonomik yükü arttırmamak da bir o kadar önemlidir. Radikal sistektomi, kasa invaziv mesane kanserlerinin (T2-T4a, N0-Nx, M0) cerrahi tedavisinde hala altın standart yöntemdir (154). Standart RS tekniği; erkeklerde mesane, prostat, seminal veziküller, distal üreterler ve bölgesel lenf nodlarını, kadınlarda ise mesane, üretranın tamamı, uterus, komşu vajen, distal üreterler ve bölgesel lenf nodlarının çıkarılmasını içermektedir (168).

Mesane kanserleri erkeklerde yaklaşık 4 kat daha fazla görülmekte (181) olup ülkemizdeki epidemiyolojik veriler kısıtlı olsa da 2006 yılında yapılan bir çalışmada (182), erkeklerde yaklaşık 8 kat fazla görüldüğü ayrıca tüm kanserler içinde erkeklerde 3. sırada, kadınlarda ise 13. sırada olduğu rapor edilmiştir. Tanı anındaki medyan yaş erkeklerde 69, kadınlarda 71'dir (2). Bizim çalışmamızda ise radikal sistektomi yapılan 169 hastada erkek kadın oranı 4,4 olup, tanı anında erkek ve kadınlardaki medyan yaş 64'tür.

Ürotelyal mesane kanseri, dünya çapındaki mesane kanseri vakalarının %90'ını oluşturmakta olup (8), %5'i skuamöz hücrelerden kaynaklanır (9). Kalan %5'lik kısım ise adenokarsinom ve sarkom gibi daha nadir alt tiplerden oluşur (8). Çalışmamızda hastaların %94.6'sında histolojik tip ürotelyal karsinom olarak gelmişken, %3.6'sında skuamöz hücreli karsinom, %1.2'sinde adenokarsinom ve %0.6'sında ise küçük hücreli karsinom olarak tespit edilmiştir.

İleri yaş hastalarda gençlere oranla konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ve diyabet gibi komorbiditelere daha sık rastlanmaktadır (183). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, radikal sistektomi yapılan hastalar 70 yaş ve altı ile 70 yaş üstü olarak gruplandırıldığında, iki grup arasında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından fark izlenmemiş olup çalışmacılar, radikal sistektomi

kararını vermede hasta yaşının tek başına bir kriter olarak alınmaması gerektiğini belirtmişlerdir (184). Nielsen'in yaptığı bir çalışmada ise yaş arttıkça hem genel sağkalımda hem de hastalıksız sağkalımda azalma olduğu gösterilmiştir (185). Horovitz ise yaptığı çalışmada hastaları <60, 60<70, 70<80 ve >80 olarak 4 gruba ayırmış olup, genel ve hastalıksız sağkalımda fark saptamamıştır. Horovitz ve arkadaşları, komorbiditelerin genel sağkalımda en önemli belirleyici olduğunu belirtmekte ve seçilmiş yaşlı hastalarda da benzer genel ve hastalıksız sağkalım bulguları olabileceğini söylemektedir (186). Bizim çalışmamızda da hastalar <60, 60<70 ve >70 olarak gruplandırıldığında, ileri yaş grupta genel sağkalımın daha düşük olduğu ve bu farkın anlamlı olduğu ($p=0.036$) görülmekte olup, hastalıksız sağkalımda ise fark izlenmemektedir ($p=0.359$). Ayrıca yapılan çok değişkenli analizde yaşın genel sağkalımı etkileyen bağımsız bir değişken olduğu da saptanmıştır. Biz yaş arttıkça genel sağkalımdaki bu azalmanın en önemli nedeninin eşlik eden komorbiditeler olduğunu düşünmekteyiz.

Birçok çalışmada mesane tümörünün kadınlarda daha ileri evrede tanı aldığı ortaya konulmuştur. Ayrıca yine birçok çalışmada, mesane kanserinin kadınlarda daha az görülmesi ve kadınlardaki hematüri semptomunun idrar yolu enfeksiyonlarına bağlanması nedeniyle, mesane tümörü tanısının kadınlarda daha geç konulduğu belirtilmiştir. (187). Horstman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda kasa invaziv tümör bulunmuştur. Aynı çalışmada kasa invaziv mesane tümörlerinde sağkalım kadınlarda daha düşük saptanmıştır (188). Mungan ve arkadaşları, yaptığı bir çalışmada kadın hastaların prognozunun daha kötü olduğunu göstermiş ve bunun en olası nedeninin de kadınlarda tanı anında daha ileri evre tümör bulunması olabileceğini söylemiştir (189). Jeldres ve arkadaşlarının radikal sistektomi yapılan mesane tümürlü hastalarda yaptığı çalışmada, 2 ve 5 yıllık kanser spesifik sağkalım oranları, erkeklerde %78 ve %67 iken, kadınlarda bu oranlar %71 ve %61 olarak bulunmuş; yapılan çok değişkenli analizde, kadınlarda erkeklere oranla kanser spesifik mortalitenin 1.8 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (190). Bizim çalışmamızda ise cinsiyetin genel ($p=0.615$) ve hastalıksız ($p=0.28$) sağkalıma etkisinin olmadığı

görülmüştür. Bu fark, bizim çalışmamızda tüm mesane tümörü hastalarının değil de, sadece kasa invaziv olanların değerlendirilmesi ve hasta sayısının yetersizliği nedeniyle olabilir.

Ülkemizde, tanı anında ve takip sırasında progrese olup kasa invaziv hale gelen hastalık nedeniyle radikal sistektomi yapılan hastaların prognozlarını karşılaştıran bir çalışmada, genel sağkalımları açısından aralarında bir fark olmadığı (191), yine çok merkezli 242 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada da 2 ve 5 yıllık genel sağkalımlarının iki hasta grubunda da istatistiksel olarak benzer oldukları bildirilmiştir (192). Barthold'un yaptığı çalışmada, kas invaziv hastalığa progresyon gösteren hastaların sağkalımlarının ileri derecede düşük olduğu görülmüş; Barthold, bunun sebebinin önceki rezeksiyonlar ve mikrometastazlar olabileceğini öne sürmüştür (193). Bizim çalışmamızda da primer ve progresif kasa invaziv hastalar arasında genel ($p=0.564$) ve hastalıksız sağkalım ($p=0.752$) açısından istatistiksel fark yoktur.

Mesane tümörlerinin tedavi planının yapılabilmesi için öncelikle doğru evrelendirilmesi gereklidir. BT evreleme için en çok tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Klinik evreleme, patolojik evrelemeden farklılıklar gösterebilir (194). Preoperatif klinik evre ile patolojik evre karşılaştırıldığında BT ile evrelemenin doğruluğu %32 ile %67 oranında bildirilmektedir (195–197). Lokal tümör yayılımının olduğu olgularda BT'nin bunu saptama oranı %81'lere ulaşmaktadır (198). Bilgisayarlı tomografi (BT)'nin özellikle TUR sonrasında oluşan inflamasyonu kanserden ayırt edemediği, lenf nodu tutulumunu da ancak %42 oranında saptayabildiği bildirilmiştir (199). Benzer şekilde manyetik rezonans inceleme (MRI)'nin mikroskobik ekstraprezikal yayılımı belirlemede yetersiz olduğu ve %30 oranında evreleme hataları olduğunu saptanmıştır (200). Bu sonuçlara göre BT'nin T3b ve daha yüksek evreli hastaları ortaya koymada daha değerli olduğu bildirilmektedir. Lenf nodu tutulumu için BT'nin etkinliği tamamen lenf nodunun boyutuna bağlıdır. Sadece malign değil, benign hadiselerde de lenf nodları etkilenebildiğinden, BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (201). Bizim çalışmamızda BT ile yapılan klinik evrelendirmede, klinik T evresine göre perivezikal invazyon olmayan

(T0/Ta/T1/T2), perivezikal kirlenme/invazyon olan (T3) ve komşu organ invazyonu olan (T4) şeklinde hastalar gruplandırıldığında, klinik evresi T4 olanlarda genel ($p=0.016$) ve hastalısız ($p<0.001$) sağkalımın çok daha düşük olduğu görülmektedir. Fakat klinik lenf nodu evrelemesine bakıldığında BT'ye göre patolojik olarak nitelendirilen lenf nodu tutulumu olan hastalarla, lenf nodu tutulumu olmayan hastalar arasında genel ($p=0.777$) ve hastalısız ($p=0.743$) sağkalım farkı izlenmemiştir. Ki-Kare testine göre ise klinik T ve N evrelerinin, patolojik T ve N evreleri ile uyumlu olduğu görülmüştür ($p=0.001$).

Tümör hücrelerine karşı gelişen immün reaksiyon, eritroid progenitör hücreleri baskılayarak eritropoezi bozan ve eritrositlerin ömrünü azaltan bazı inflamatuvar sitokinlerin aşırı ekspresyonuna neden olarak, kanser hastalarındaki aneminin fizyopatolojisinde rol oynayabilir (202). Ferran-Carpintero ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı bir çalışmada aneminin genel sağkalımı etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Bu çalışmada preoperatif anemisi olan hastaların anemisi olmayan hastalara göre daha kötü genel ve hastalısız sağkalımla ilişkili olduğu gözlenmiştir (203). Moschini, Chalfin ve Grimm gibi bazı araştırmacıların yaptığı diğer retrospektif çalışmalarda da aynı şekilde aneminin sağkalımı etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olduğu ortaya konulmuştur (204–206). Bizim çalışmamızda preoperatif anemisi olan hastaların, anemisi olmayan hastalara göre benzer genel sağkalımlara sahip olduğu ($p=0.253$), ancak anemisi olmayanların daha iyi hastalısız sağkalıma sahip olduğu saptanmıştır ($p=0.012$).

Serum kreatinin düzeyi, böbrek fonksiyonu ile ilişkili olup klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan rutin serum biyobelirteçlerinden biridir. İlerlemiş mesane kanseri sıklıkla orifisleri tutarak hidronefroza neden olur ve bu da artmış kreatinin konsantrasyonu ile sonuçlanır. Hackemer ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı çalışmada, hidronefroz tanısı konan hastalarda hidronefrozu olmayan hastalara göre serum kreatinin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek ve genel sağkalım, kreatinin düzeyi yüksek olanlarda yine anlamlı olarak daha kısa bulunmuş. Hastalar hidronefrozu olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldığında ise hidronefrozu olmayan grupta genel sağkalım, kreatinin düzeyi yüksek olanlarda anlamlı olarak daha kısa

olarak tespit edilmiş. Hidronefrozu olan grupta ise kreatinin düzeyi yüksek olanlarla olmayanlar arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış (207). Lin ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı ve radikal sistektomize hastalarda hidronefrozun hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisini inceleyen çalışmasında hidronefroz grubunda 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranlarının hidronefroz olmayan gruba göre daha düşük olduğu gösterilmiş olup; araştırmacılar, preoperatif hidronefrozun mesanenin transizyonel hücreli karsinomunda ileri evreleri öngördüğünü ve metastazsız yüksek evre tümörlerde sağkalımı etkilediğini belirtmişlerdir (208). Resorlu ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranlarının hidronefroz olan grupta daha düşük olduğu saptanmış ve hidronefroz varlığı ileri hastalık evresi ile ilişkilendirilmiştir. Yine aynı çalışmada çok değişkenli analizde, hidronefrozun kansere özgü sağkalımı doğrudan etkileyen bağımsız prognostik bir parametre olduğu gösterilmiştir (209). Bizim çalışmamızda ise preoperatif kreatinin düzeyi yüksek olanlarda anlamlı olarak genel sağkalımın daha kısa olduğu görülmektedir ($p=0.025$). Kreatinin düzeyinin hastalıksız sağkalıma olan etkisine bakıldığında ise kreatinin düzeyi yüksek olanlarda anlamlı olarak hastalıksız sağkalım daha kısadır ($p=0.022$). Çalışmamızda preoperatif hidronefrozu olan hastalarda hem genel sağkalımın ($p=0.004$) hem de hastalıksız sağkalımın ($p=0.001$) daha kısa olduğu açıkça görülmektedir. Yapılan çalışmalarda preoperatif hidronefrozu olanlarda anlamlı olarak kreatinin düzeylerinin daha yüksek saptanması nedeniyle, kreatinin düzeylerinin hidronefrozla ilişkili olduğunu ve bunun da ileri hastalık evresiyle uyumlu olabileceğini düşünmekteyiz. Hidronefrozu olmayan hastalarda, kreatinin yüksekliğinin kronik böbrek hastalığı komorbiditesi zemininde genel sağkalımı azalttığı, hidronefrozu olanlarda ise ileri tümör evresiyle ilişkili olarak hastalıksız sağkalımı etkilediği düşüncesindeyiz.

Radikal sistektomi materyalinde rezidü tümör çapının onkolojik sonuçlar üzerindeki etkisini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Soave ve arkadaşları, 2015 yılında yaptıkları bir araştırmada sistektomi materyalinde 3 cm ve üzeri rezidü tümör çapı olan hastalarda hastalık rekürrensi ve kansere özgü mortalite riskinin artmış olduğunu ve bunun kansere özgü sağkalım için

bağımsız bir prognostik faktör olduğunu saptamışlardır (210). Bizim çalışmamızda hastalar, rezidü tümör izlenmeyenler ile rezidü tümör çapı <3 cm ve rezidü tümör çapı >3 cm olarak gruplandırıldığında, rezidü tümör izlenmeyen grupta hem genel sağkalımın ($p=0.032$) hem de hastalıksız sağkalımın ($p=0.001$) daha iyi olduğu görülmektedir. Biz, sistektomi materyalinde izlenen 3 cm ve üzerindeki rezidü tümörlerin daha agresif tümör biyolojisine sahip olduğunu, daha kötü onkolojik sonuçlarla ilişkili olduğunu; bu faktörün onkolojik sonuçlar üzerindeki etkisini aydınlatmak için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

Novara ve arkadaşlarının 4400'den fazla hasta üzerinde yaptığı çok merkezli bir çalışmada 5 yıllık nüksüz ve kansere özgü sağkalım oranlarının cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda çok daha düşük olduğu bulunmuştur. Aynı çalışma için yapılan çok değişkenli analizde de pozitif yumuşak doku cerrahi sınırının hastalık nüksü ve kansere özgü mortalitede bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar, pozitif yumuşak doku cerrahi sınırı olan hastaların adjuvan lokal ve/veya sistemik tedaviler açısından değerlendirilmelerini tavsiye etmişlerdir (211). Hong ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı bir metaanaliz, pozitif cerrahi sınırların varlığının genel sağkalım, kansere özgü sağkalım ve rekürrensiz sağkalım açısından kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren sağlam kanıtlar sağlamıştır (212). Dotan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da cerrahi sınırın kansere özgü sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (213). Bizim çalışmamızda da yumuşak doku cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda hem genel hem de hastalıksız sağkalım belirgin bir şekilde daha kısadır ve bu fark çok yüksek derecede anlamlıdır ($p<0.001$). Çalışmamızda yaptığımız çok değişkenli analizde de cerrahi sınır, hem genel hem de hastalıksız sağkalımda bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur. Aynı zamanda yapılan Ki-Kare bağımsızlık testinde, cerrahi sınır pozitifliği ile lokal nüks arasındaki ilişki çok yüksek derecede anlamlı olarak saptanmıştır ($p<0.001$).

Lenfovasküler invazyon birçok solid organ tümöründe kötü bir prognostik faktör olarak belgelenmiştir (214,215). Mesane kanseri hastalarında çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, radikal sistektomi

örneklerinde lenfovasküler invazyonun prognostik önemi hala tartışmalıdır. Kim ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışma lenfovasküler invazyon ile mesane kanseri prognozu arasındaki ilişkiyi sistematik olarak değerlendiren ilk çalışma olup, bu metaanalizde radikal sistektomi uygulanan 12527 mesane kanseri hastasının sonuçları biraraya getirilmiştir. Bu çalışmada lenfovasküler invazyon ile T evresi, tümör derecesi ve patolojik N evresi gibi patolojik parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Çalışmada lenfovasküler invazyonu olan hastalarda nüksüz sağkalım ve kansere özgü sağkalım anlamlı olarak daha kısa izlenmiştir (216). Quek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lenfovasküler invazyonu olan hasta grubunda nüksüz sağkalım ve genel sağkalım daha kısa olarak saptanmıştır (217). Mari ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı başka bir metaanalizde de lenfovasküler invazyonu olan hastalarda hastalık nüksü ve kansere özgü mortalite riskinde anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur (218). Bizim çalışmamızda radikal sistektomi spesmeninde lenfovasküler invazyon saptanan hastalarda hem genel hem de hastalıksız sağkalım daha kısaydı ve bu fark çok yüksek derecede anlamlıydı ($p<0.001$). Biz radikal sistektomi yapılan hastalarda lenfovasküler invazyonun kötü sağkalım için önemli bir öngörücü olduğunu ve aynı zamanda sadece prognozu öngörmekle kalmayıp, adjuvan tedaviden fayda görebilecek hasta alt grubunu belirlemede de faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Radikal sistektomiyle birlikte pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND), kas invaziv mesane tümörü için altın standart tedavidir. PLND'nin sadece patolojik nodal tutulumun kesin tanısını koymak ile kalmadığı, aynı zamanda hastalığa özgü sağkalımı da arttırdığı bildirilmektedir (219). Buna rağmen retrospektif çalışmalarda bu konu halen tartışmalıdır. Son çalışmalarda klasik PLND yerine genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun (GLND) sağkalıma daha fazla katkı sağladığı, gözden kaçabilecek mikrometastazların da bu sayede çıkarılabileceği vurgulanmıştır (219). Ancak GLND'nin ideal sınırlarının ne olması gerektiği konusunda halen görüş birliği bulunmamaktadır. Stein ve arkadaşları, radikal sistektomi ile tedavi edilmiş kasa invaziv mesane kanserli hastalarda, hastalığın seyrini etkileyen en önemli parametrenin tümör evresi ile lenf nodu tutulumu olduğunu ve radikal sistektomi sonrası hastalıksız ve 5

yıllık genel sağkalımı %68 ve %66 olarak belirtmiştir. Aynı çalışmada patolojik evre ve lenf nodu tutulumuna göre hastalar 'pT0/pT1/pT2-lenf nodu negatif', 'pT3/pT4-lenf nodu negatif' ve 'evreden bağımsız olarak lenf nodu tutulumu olan' olarak 3 gruba ayrıldığında lenf nodu tutulumu olmayan hastaların gerek hastalıksız gerekse genel sağkalımda avantajlı olduğu, aynı gruptan düşük evreli olanların hastalıksız ve genel sağkalımda avantajlı olduğu gösterilmiştir (219). Lenf nodu tutulumu olan hastalarda, patolojik evre de hastalığın seyrinde önemli rol oynamaktadır. Genel olarak bakıldığında; lenf nodu pozitif, ekstavezikal yayılım göstermeyen invaziv mesane tümörleri, lenf nodu pozitif, ekstrevezikal tutulum gösterenlere göre daha uzun sağkalım sürelerine sahiptirler (220). Ekstavezikal yayılımın olmadığı, lenf nodu negatif olan hastalar en düşük rekürrens ve en uzun sağkalım sürelerine sahipken, lenf nodu pozitif ve ekstavezikal yayılım gösteren mesane kanserleri en kısa rekürrens ve sağkalım sürelerine sahiptirler (187). Bizim çalışmamızda hastalar patolojik T evrelerine göre T0, Ta/T1 ve T2/T3/T4 olarak gruplandırıldığında hem genel sağkalımın ($p=0.014$) hem de hastalıksız sağkalımın ($p<0.001$) rezidü tümör izlenmeyen grupta en yüksek olduğu, T2/T3/T4 olan grupta ise en kısa olduğu görülmektedir. Patolojik N evresine göre hastalar N0, N1, N2 ve N3 olarak ayrıldığında da en iyi genel ve hastalıksız sağkalımın N0 olan grupta, en kısa sağkalımın da N3 olan grupta olduğu ve bu farkın çok yüksek derecede anlamlı olduğu izlenmektedir ($p<0.001$). Yapılan çok değişkenli analizde de patolojik N evresinin bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır. Cerrahi olarak yapılan iyi bir lenf nodu diseksiyonunun, patolojik N evresini doğru bir şekilde belirleyerek sadece hastaların prognozunun belirlenmesinde değil, aynı zamanda adjuvan kemoterapi adaylarının belirlenmesi için de önemli olduğu kanaatindeyiz.

Radikal sistektomi sonrası hastaların 2 yıl içinde %50'sinde metastaz gelişmekte ve hastalar kaybedilmektedir. Metastazlar özellikle ilk 2 yıl içinde gelişmekte olup bunun sebebinin mevcut mikrometastazlar olduğu düşünülmektedir (221). Bu nedenle klinik olarak saptanabilir uzak metastazı olmayan (M0), ancak yüksek riskli (pT3/4 ve/veya lenf nodu pozitif olan) ve neoadjuvan kemoterapi almayan hastalarda radikal sistektomiden sonra

adjuvan kemoterapi uygulanması gündeme gelmektedir. Adjuvan tedavideki amaç, mikrometastatik hastalığı tedavi etmek ve sağkalım süresini arttırmaktır (222). Çalışmamızda 169 radikal sistektomi hastasının 48'ine adjuvan KT verilmiştir.

Çalışmamızda, takipte lokal nüks ya da uzak metastaz gelişen hastaların 2. yıldaki genel sağkalım oranı %30 olarak saptanmış olup, yapılan çok değişkenli analizde de lokal nüks ya da uzak metastaz gelişiminin genel sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktör olduğu görülmüştür.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Kliniğimizde kas invaziv mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan 169 hastanın verileri incelendiğinde hastaların 138'i (%81.7) erkek, 31'i (%18.3) kadındı. Erkek kadın oranı 4.4 olup yaş ortalaması 63.97 yıl (40-82) , ortalama takip süresi ise 31.31 ay (1-133) idi. İzlem sonunda 67 hastanın (%39.6) kaybedildiği, 67 hastanın 43'ünün (%64.2) ise mesane kanserinden kaybedildiği görüldü.
2. Kliniğimizde TUR-Tm ile radikal sistektomi arasındaki ortalama süre 105.29 (13-570) gün, ortanca süre ise 90 gün olarak bulunmuştur
3. Radikal sistektomi yapılan 32 (%18.9) hastada rezidü tümör izlenmezken, kalan 137 hastanın 127'sinde (%92.7) patoloji sonucu ürotelyal karsinom olarak gelmiştir. Patoloji sonucu ürotelyal karsinom olarak gelen 127 hastanın 55'inde (%43.3) ise histolojik varyant izlenmezken, 39'unda (%30.7) skuamöz farklılaşma, 17'sinde de (%13.4) mikropapiller varyant görülmüştür.
4. Radikal sistektomi yapılan 169 hastanın 149'unda (%88.2), cerrahi sınır negatif iken, 20 hastada (%11.8) cerrahi sınır pozitif.
5. 169 hastanın 18'i neoadjuvan, 48'i ise adjuvan KT almıştır.
6. Sistektomi patolojisinde 169 hastanın 39'unda (%23.1) T evresi T4a iken, 32 hastada (%18.9) rezidü tümör izlenmemiştir.
7. 138 erkek hastanın 50'sinde (%36.2) eş zamanlı prostat kanseri saptanmış olup, prostat kanseri saptanan 50 hastanın 40'ında (%80) gleason skoru 3+3=6'dır.
8. Hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %52.8 olup, yaş arttıkça sağkalımın azaldığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.036$). Yaşın aynı zamanda genel sağkalımı etkileyen bağımsız değişken olduğu saptandı.
9. Erkek ve kadınlarda genel ($p=0.615$) ve hastalıksız ($p=0.28$) sağkalım farkı izlenmemiştir
10. İlk tanısı kas invaziv gelen hastalarla, kas invaziv hastalığa progresyon gösteren hastalar arasında genel ($p=0.564$) ve hastalıksız ($p=0.752$) sağkalım farkı saptanmamıştır.

11. Klinik T evresinin genel ($p=0.016$) ve hastalıksız ($p<0.001$) sağkalımla ilişkili olduğu görülmüştür.
12. Operasyon öncesinde anemi varlığının genel sağkalımı etkilemediği ($p=0.253$), fakat hastalıksız sağkalımı azalttığı ($p=0.012$) saptanmıştır.
13. Operasyon öncesinde kan kreatinin değerinin yüksek olmasının hem genel ($p=0.025$) hem de hastalıksız ($p=0.022$) sağkalımı kötüleştirdiği bulunmuştur.
14. Operasyon öncesi hidronefroz varlığının genel ($p=0.004$) ve hastalıksız ($p=0.001$) sağkalımı etkileyen bir faktör olduğu izlenmiştir.
15. Sistektomi materyalinde rezidü tümör izlenmeyenlerde 5 yıllık genel sağkalım %71.9 iken, bu oran rezidü tümör çapı 3 cm üzerinde olanlarda %38.7 olarak bulunmuştur. Hastalar rezidü tümör izlenmeyen/ 3 cm altı ve 3 cm üstü olarak gruplandırıldığında, genel ($p=0.032$) ve hastalıksız ($p=0.001$) sağkalımın, 3 cm'in üzerinde rezidü tümörü olanlarda daha kötü olduğu saptanmıştır.
16. Cerrahi sınırı negatif olan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım oranı %74.9, hastalıksız sağkalım oranı %75 iken, cerrahi sınırı pozitif olanlarda 2 yıllık genel sağkalım %19, hastalıksız sağkalım %33'lere düşmekte olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (genel ve hastalıksız sağkalım için $p<0.001$). Aynı zamanda cerrahi sınır tutulumunun genel ve hastalıksız sağkalım için bağımsız değişken olduğu da izlenmiştir.
17. Lenfovasküler invazyonun genel ve hastalıksız sağkalımı etkileyen ($p<0.001$) önemli bir faktör olduğu bulunmuştur.
18. Patolojik T evresinin (genel sağkalım için $p=0.014$, hastalıksız sağkalım için $p<0.001$) ve N evresinin (genel ve hastalıksız sağkalım için $p<0.001$) genel ve hastalıksız sağkalımla ilişkili olduğu, patolojik N evresinin ayrıca genel ve hastalıksız sağkalımı etkileyen bağımsız değişken olduğu saptanmıştır.
19. Takipte lokal nüks ya da uzak metastaz gelişmeyen hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranı %76 iken, lokal nüks ya da uzak metastaz gelişenlerde 3 yıllık genel sağkalım oranı %13'tür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup aynı zamanda bu değişkenin genel sağkalımı etkileyen bağımsız değişken olduğu da görülmüştür.

20. Sistektomi materyalinde varyant histolojiye sahip ürotelyal karsinomlu hastalarla varyant histolojisi olmayan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak genel ($p=0.37$) ve hastalıksız ($p=0.224$) sağkalım farkı izlenmemiştir.

21. TUR-Tm sonrası 90 günden önce ya da sonra sistektomi yapılan hastalar arasında genel ($p=0.484$) ve hastalıksız ($p=0.537$) sağkalım açısından istatistiksel fark yoktur.

22. Ki-Kare bağımsızlık testine göre cerrahi sınır pozitifliği ile lokal nüks arasındaki ilişki anlamlıdır ($p<0.001$).

23. Klinik T ve N evreleri ile patolojik T ve N evreleri, yapılan Ki-Kare testine göre uyumlu olarak saptanmıştır ($p=0.001$).

Öneriler:

Kas invaziv mesane kanserinde prognostik faktörlerin belirlemesi, hastaları düşük ve yüksek riskli olarak sınıflamak; yüksek riskli hastaların agresif tedavilerle progresyon ve mortaliteden korunmasını sağlamak, düşük riskli hastaların ise gereksiz tedavilerle hayat kalitesinin bozulmasını ve ekonomik yükün artmasını engellemek gibi durumlar açısından öneme sahiptir. İnvaziv mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi yapılan hastalarda daha önceden yapılan çalışmalar, çeşitli klinikopatolojik faktörlerin sağkalımı öngörebileceğini ortaya koymuş olup bu değişkenlerin prognoza yönelik prediktif değerini doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Woldu SL, Bagrodia A, Lotan Y. Guideline of guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int. Mart 2017;119(3):371-80.
2. Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. CA Cancer J Clin. Eylül 2020;70(5):404-23.
3. Lenis AT, Lec PM, Chamie K, Mshs MD. Bladder Cancer: A Review. JAMA. 17 Kasım 2020;324(19):1980-91.
4. DeGeorge KC, Holt HR, Hodges SC. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 15 Ekim 2017;96(8):507-14.
5. Pecoraro M, Takeuchi M, Vargas HA, Muglia VF, Cipollari S, Catalano C, vd. Overview of VI-RADS in Bladder Cancer. AJR Am J Roentgenol. Haziran 2020;214(6):1259-68.
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. Kasım 2018;68(6):394-424.
7. Silverman: Cancer epidemiology and prevention - Google Akademik [İnternet]. [a.yer 11 Aralık 2021]. Erişim adresi:
https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Cancer+Epidemiology+and+Prevention&author=D.T.+Silverman&author=S.+Koutros&author=J.D.+Figueroa&author=L.+ProkuninaOlsson&author=N.+Rothman&publication_year=2017&
8. Mushtaq: Bladder cancer - Google Akademik [İnternet]. [a.yer 11 Aralık 2021]. Erişim adresi:
https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Surgery&title=Bladder+Cancer&author=J.+Mushtaq&author=R.+Thurairaja&author=R.+Nair&volume=37&publication_year=2019&pages=529537&doi=10.1016/j.mpsur.2019.07.003&

9. Zaghloul MS. Bladder cancer and schistosomiasis. J Egypt Natl Cancer Inst. Aralık 2012;24(4):151-9.
10. Hinotsu S, Akaza H, Miki T, Fujimoto H, Shinohara N, Kikuchi E, vd. Bladder cancer develops 6 years earlier in current smokers: analysis of bladder cancer registry data collected by the cancer registration committee of the Japanese Urological Association. Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc. Ocak 2009;16(1):64-9.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. Ocak 2019;69(1):7-34.
12. Linn JF, Sesterhenn I, Mostofi FK, Schoenberg M. The molecular characteristics of bladder cancer in young patients. J Urol. Mayıs 1998;159(5):1493-6.
13. Gu J, Wu X. Genetic susceptibility to bladder cancer risk and outcome. Pers Med. Mayıs 2011;8(3):365-74.
14. Kiemeny LA, Thorlacius S, Sulem P, Geller F, Aben KKH, Stacey SN, vd. Sequence variant on 8q24 confers susceptibility to urinary bladder cancer. Nat Genet. Kasım 2008;40(11):1307-12.
15. Wu X, Hildebrandt MAT, Chang DW. Genome-wide association studies of bladder cancer risk: a field synopsis of progress and potential applications. Cancer Metastasis Rev. Aralık 2009;28(3-4):269-80.
16. Hein DW. Molecular genetics and function of NAT1 and NAT2: role in aromatic amine metabolism and carcinogenesis. Mutat Res. 30 Eylül 2002;506-507:65-77.
17. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, vd. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. Hered Cancer Clin Pract. 17 Haziran 2010;8(1):6.
18. van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJL, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Bodmer D, vd. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch

syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet.* Temmuz 2010;47(7):464-70.

19. Esrig D, Elmajian D, Groshen S, Freeman JA, Stein JP, Chen SC, vd. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med.* 10 Kasım 1994;331(19):1259-64.
20. Malats N, Bustos A, Nascimento CM, Fernandez F, Rivas M, Puente D, vd. P53 as a prognostic marker for bladder cancer: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol.* Eylül 2005;6(9):678-86.
21. Casadei C, Dizman N, Schepisi G, Cursano MC, Basso U, Santini D, vd. Targeted therapies for advanced bladder cancer: new strategies with FGFR inhibitors. *Ther Adv Med Oncol.* 2019;11:1758835919890285.
22. Zhang X, Zhang Y. Bladder Cancer and Genetic Mutations. *Cell Biochem Biophys.* Eylül 2015;73(1):65-9.
23. Yan H, Ying Y, Xie H, Li J, Wang X, He L, vd. Secondhand smoking increases bladder cancer risk in nonsmoking population: a meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 21 Eylül 2018;10:3781-91.
24. Quirk JT, Li Q, Natarajan N, Mettlin CJ, Cummings KM. Cigarette Smoking and the Risk of Bladder Cancer in Men and Women. *Tob Induc Dis.* 15 Eylül 2004;2(3):141.
25. Hou L, Hong X, Dai M, Chen P, Zhao H, Wei Q, vd. Association of smoking status with prognosis in bladder cancer: A meta-analysis. *Oncotarget.* 25 Kasım 2016;8(1):1278-89.
26. Al-Zalabani AH, Stewart KFJ, Wesselius A, Schols AMWJ, Zeegers MP. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 01 Eylül 2016;31(9):811-51.
27. Takkouche B, Etminan M, Montes-Martínez A. Personal Use of Hair Dyes and Risk of CancerA Meta-analysis. *JAMA.* 25 Mayıs 2005;293(20):2516-25.

28. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, vd. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* Şubat 2013;63(2):234-41.
29. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, vd. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int.* 2009;104(10):1436-40.
30. Chen HI, Liou SH, Loh CH, Uang SN, Yu YC, Shih TS. Bladder cancer screening and monitoring of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) exposure among workers in Taiwan. *Urology.* Ağustos 2005;66(2):305-10.
31. Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, Dulon M, Nienhaus A. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occup Environ Med.* Mayıs 2010;67(5):351-8.
32. Zeegers MP, Volovics A, Dorant E, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Alcohol consumption and bladder cancer risk: results from The Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 01 Ocak 2001;153(1):38-41.
33. Wang C, Jiang H. Meat intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* Haziran 2012;29(2):848-55.
34. Flavonoid and lignan intake in relation to bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study | *British Journal of Cancer* [Internet]. [a.yer 12 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.nature.com/articles/bjc2014459>
35. Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, Yuan Y, Liaw J, Durán V, vd. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* Ağustos 2014;23(8):1529-38.
36. Ros MM, Bas Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Aben KKH, Kampman E, Egevad L, vd. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 01 Haziran 2011;128(11):2695-708.

37. Wu S, Li F, Huang X, Hua Q, Huang T, Liu Z, vd. The association of tea consumption with bladder cancer risk: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013;22(1):128-37.
38. Wu W, Tong Y, Zhao Q, Yu G, Wei X, Lu Q. Coffee consumption and bladder cancer: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* 12 Mart 2015;5:9051.
39. Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nat Rev Cancer.* 16 Şubat 2012;12(3):159-69.
40. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med.* Eylül 2019;18(3):121-6.
41. Keimling M, Behrens G, Schmid D, Jochem C, Leitzmann MF. The association between physical activity and bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 02 Nisan 2014;110(7):1862-70.
42. Sun JW, Zhao LG, Yang Y, Ma X, Wang YY, Xiang YB. Obesity and risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis of 15 cohort studies. *PloS One.* 2015;10(3):e0119313.
43. Mostafa MH, Sheweita SA, O'Connor PJ. Relationship between schistosomiasis and bladder cancer. *Clin Microbiol Rev.* Ocak 1999;12(1):97-111.
44. Rambau PF, Chalya PL, Jackson K. Schistosomiasis and urinary bladder cancer in North Western Tanzania: a retrospective review of 185 patients. *Infect Agent Cancer.* 24 Mayıs 2013;8(1):19.
45. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol.* Temmuz 2005;174(1):107-10; discussion 110-111.
46. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, Alicikus Z, Magsanoc JM, Dauer LT, vd. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 01 Temmuz 2012;83(3):953-9.

47. Pathak AB, Advani SH, Gopal R, Nadkarni KS, Saikia TK. Urinary bladder cancer following cyclophosphamide therapy for Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma*. Aralık 1992;8(6):503-4.
48. Cordon-Cardo C. Mutations of cell cycle regulators. Biological and clinical implications for human neoplasia. *Am J Pathol*. Eylül 1995;147(3):545-60.
49. Obermann EC, Junker K, Stoehr R, Dietmaier W, Zaak D, Schubert J, vd. Frequent genetic alterations in flat urothelial hyperplasias and concomitant papillary bladder cancer as detected by CGH, LOH, and FISH analyses. *J Pathol*. Ocak 2003;199(1):50-7.
50. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG. Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. *Cancer*. 01 Şubat 2000;88(3):625-31.
51. Babu VR, Miles BJ, Cerney JC, Weiss L, van Dyke DL. Chromosome 21q22 deletion. A specific chromosome change in a new bladder cancer subgroup. *Cancer Genet Cytogenet*. Mart 1989;38(1):127-9.
52. Moschini M, D'Andrea D, Korn S, Irmak Y, Soria F, Compérat E, vd. Characteristics and clinical significance of histological variants of bladder cancer. *Nat Rev Urol*. Kasım 2017;14(11):651-68.
53. Messing EM. Clinical implications of the expression of epidermal growth factor receptors in human transitional cell carcinoma. *Cancer Res*. 15 Nisan 1990;50(8):2530-7.
54. Professionals SO. EAU Guidelines: Non-muscle-invasive Bladder Cancer [Internet]. Uroweb. [a.yer 18 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#4>
55. Montironi R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Cheng L. Morphological classification and definition of benign, preneoplastic and non-invasive neoplastic lesions of the urinary bladder. *Histopathology*. Aralık 2008;53(6):621-33.
56. Amin MB, McKenney JK, Paner GP, Hansel DE, Grignon DJ, Montironi R, vd. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology. *Eur Urol*. Ocak 2013;63(1):16-35.

57. Milord RA, Lecksell K, Epstein JI. An objective morphologic parameter to aid in the diagnosis of flat urothelial carcinoma in situ. *Hum Pathol.* Eylül 2001;32(9):997-1002.
58. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 01 Temmuz 2016;70(1):93-105.
59. Kunju LP, Lee CT, Montie J, Shah RB. Utility of cytokeratin 20 and Ki-67 as markers of urothelial dysplasia. *Pathol Int.* Mayıs 2005;55(5):248-54.
60. Sun: p53 protein overexpression correlates with increased... - Google Akademik [Internet]. [a.yer 19 Aralık 2021]. Erişim adresi: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=p53%20protein%20overexpression%20correlates%20with%20increased%20Ki67%20proliferative%20activity%20in%20urothelial%20dysplasia%20of%20bladder&author=W%20Sun&author=PL%20Zhang&author=GA%20Herrera&publication_year=2002&journal=Lab%20Invest&volume=82&pages=183a-183a
61. Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A, Grignon D, Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol.* Ağustos 2014;38(8):e20-34.
62. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK, Committee TBCC. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus Classification of Urothelial (Transitional Cell) Neoplasms of the Urinary Bladder. *Am J Surg Pathol.* Aralık 1998;22(12):1435-48.
63. Readal N, Epstein JI. Papillary urothelial hyperplasia: relationship to urothelial neoplasms. *Pathology (Phila).* Haziran 2010;42(4):360-3.
64. van Oers JMM, Adam C, Denzinger S, Stoehr R, Bertz S, Zaak D, vd. Chromosome 9 deletions are more frequent than FGFR3 mutations in flat

- urothelial hyperplasias of the bladder. *Int J Cancer*. 01 Eylül 2006;119(5):1212-5.
65. Epstein JI. Diagnosis and classification of flat, papillary, and invasive urothelial carcinoma: the WHO/ISUP consensus. *Int J Surg Pathol*. Haziran 2010;18(3 Suppl):106S-111S.
 66. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas*. 4th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. 900 s.
 67. Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, Sylvester R, Debruyne FM, Pavone-Macaluso M, vd. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Ekim 1995;31A(11):1840-6.
 68. McKenney JK, Gomez JA, Desai S, Lee MW, Amin MB. Morphologic expressions of urothelial carcinoma in situ: a detailed evaluation of its histologic patterns with emphasis on carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg Pathol*. Mart 2001;25(3):356-62.
 69. Reuter VE. Non invazive papillary urothelial carcinoma, high grade. *Pathology&Genetics. Tumors of urinary system and male genital organs* Lyon:IARC press, 2004 - Search Results [Internet]. PubMed. [a.yer 19 Aralık 2021]. Erişim adresi:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Reuter+VE.+Non+invazive+papillary+urothelial+carcinoma%2C+high+grade.+Pathology%26Genetics.+Tumors+of+urinary+system+and+male+genital+organs+Lyon%3AIARC+press%2C+2004>
 70. Rogers CG, Palapattu GS, Shariat SF, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Lotan Y, vd. Clinical outcomes following radical cystectomy for primary nontransitional cell carcinoma of the bladder compared to transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. Haziran 2006;175(6):2048-53; discussion 2053.

71. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamallah A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. J Urol. Ağustos 1997;158(2):393-9.
72. El-Sebaie M, Zaghloul MS, Howard G, Mokhtar A. Squamous cell carcinoma of the bilharzial and non-bilharzial urinary bladder: a review of etiological features, natural history, and management. Int J Clin Oncol. Şubat 2005;10(1):20-5.
73. Scosyrev E, Yao J, Messing E. Urothelial carcinoma versus squamous cell carcinoma of bladder: is survival different with stage adjustment? Urology. Nisan 2009;73(4):822-7.
74. Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. Cancer. 01 Ocak 1995;75(1 Suppl):316-29.
75. Petersen: Urologic pathology - Google Akademik [İnternet]. [a.yer 19 Aralık 2021]. Erişim adresi:
https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Urologic+pathology&author=RO+Petersen&author=I+Sesterhenn&author=CJ+Davis&publication_year=2009&
76. Eble: Pathology and genetics of tumours of the breast... - Google Akademik [İnternet]. [a.yer 19 Aralık 2021]. Erişim adresi:
https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Pathology+and+Genetics+of+Tumours+of+the+Urinary+System+and+Male+Genital+Organs&publication_year=2004&
77. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, Moran C, Shen Y, Pisters LL, vd. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. J Urol. Ağustos 2004;172(2):481-4.
78. Black PC, Brown GA, Dinney CPN. The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent. Urol Oncol. Şubat 2009;27(1):3-7.

79. Zaghloul MS, Nouh A, Nazmy M, Ramzy S, Zaghloul AS, Sedira MA, vd. Long-term results of primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report on 192 patients. *Urol Oncol*. Şubat 2006;24(1):13-20.
80. Cheng L, Pan CX, Yang XJ, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Lin H, vd. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer*. 01 Eylül 2004;101(5):957-62.
81. The health economics of bladder cancer | SpringerLink [İnternet]. [a.yer 02 Ocak 2022]. Erişim adresi:
<https://link.springer.com/article/10.1007%2F03262330>
82. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, vd. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. Ağustos 2008;54(2):303-14.
83. Koss LG, Melamed MR. Koss' Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 912 s.
84. Cheng L, Bostwick D. Urologic Surgical Pathology. 3. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.
85. Barkan GA, Wojcik EM. Genitourinary Cytopathology (Kidney and Urinary Tract). İçinde: Nayar R, editör. Cytopathology in Oncology [İnternet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014 [a.yer 02 Ocak 2022]. s. 149-83. (Cancer Treatment and Research). Erişim adresi:
https://doi.org/10.1007/978-3-642-38850-7_7
86. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 01 Şubat 2015;33(2):66.e25-66.e31.
87. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. Haziran 2009;22 Suppl 2:S53-59.
88. Konety B, Lotan Y. Urothelial bladder cancer: biomarkers for detection and screening. *BJU Int*. Kasım 2008;102(9 Pt B):1234-41.

89. Vrooman OPJ, Witjes JA. Urinary markers in bladder cancer. *Eur Urol.* Mayıs 2008;53(5):909-16.
90. Badalament RA, Kimmel M, Gay H, Cibas ES, Whitmore WF, Herr HW, vd. The sensitivity of flow cytometry compared with conventional cytology in the detection of superficial bladder carcinoma. *Cancer.* 15 Haziran 1987;59(12):2078-85.
91. Bakhos R, Shankey TV, Flanigan RC, Fisher S, Wojcik EM. Comparative analysis of DNA flow cytometry and cytology of bladder washings: review of discordant cases. *Diagn Cytopathol.* Şubat 2000;22(2):65-9.
92. Tilki D, Burger M, Dalbagni G, Grossman HB, Hakenberg OW, Palou J, vd. Urine markers for detection and surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* Eylül 2011;60(3):484-92.
93. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, vd. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol.* Mart 2017;71(3):447-61.
94. Liou LS. Urothelial cancer biomarkers for detection and surveillance. *Urology.* Mart 2006;67(3 Suppl 1):25-33; discussion 33-34.
95. Toma MI, Friedrich MG, Hautmann SH, Jäkel KT, Erbersdobler A, Hellstern A, vd. Comparison of the ImmunoCyt test and urinary cytology with other urine tests in the detection and surveillance of bladder cancer. *World J Urol.* Haziran 2004;22(2):145-9.
96. Têtu B, Tiguert R, Harel F, Fradet Y. ImmunoCyt/uCyt+ improves the sensitivity of urine cytology in patients followed for urothelial carcinoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* Ocak 2005;18(1):83-9.
97. Grossman HB, Messing E, Soloway M, Tomera K, Katz G, Berger Y, vd. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA.* 16 Şubat 2005;293(7):810-6.
98. Brown FM. Urine cytology. It is still the gold standard for screening? *Urol Clin North Am.* Şubat 2000;27(1):25-37.

99. van Rhijn BWG, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol.* Haziran 2005;47(6):736-48.
100. Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K. Microscopic haematuria: urological investigation using a standard protocol. *Br J Urol.* Kasım 1996;78(5):691-6; discussion 697-698.
101. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol.* Şubat 2000;163(2):524-7.
102. Zincke H, Utz DC, Farrow GM. Review of Mayo Clinic experience with carcinoma in situ. *Urology.* Ekim 1985;26(4 Suppl):39-46.
103. Soloway MS, Sofer M, Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* Nisan 2002;167(4):1573-83.
104. Murphy WM, Crabtree WN, Jukkola AF, Soloway MS. The diagnostic value of urine versus bladder washing in patients with bladder cancer. *J Urol.* Eylül 1981;126(3):320-2.
105. McKibben MJ, Woods ME. Preoperative imaging for staging bladder cancer. *Curr Urol Rep.* Nisan 2015;16(4):22.
106. Bostrom PJ, van Rhijn BWG, Fleshner N, Finelli A, Jewett M, Thoms J, vd. Staging and Staging Errors in Bladder Cancer. *Eur Urol Suppl.* 01 Nisan 2010;9(1):2-9.
107. Bladder Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology in: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* Volume 15 Issue 10 (2017) [Internet]. [a.yer 06 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/15/10/article-p1240.xml>
108. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebreton T, vd. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol.* Nisan 2014;65(4):778-92.

- 109.EAU Guidelines - Uroweb [Internet]. Uroweb - European Association of Urology. [a.yer 01 Ocak 2023]. Erişim adresi:
<https://uroweb.org/guidelines>
- 110.Younes M, Sussman J, True LD. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*. 1990;66(3):543-8.
- 111.Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, vd. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol*. Aralık 2007;178(6):2314-30.
- 112.Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol*. Temmuz 1999;162(1):74-6.
- 113.Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol*. Ocak 2007;177(1):75-9; discussion 79.
- 114.Cheng L, Neumann RM, Scherer BG, Weaver AL, Leibovich BC, Nehra A, vd. Tumor size predicts the survival of patients with pathologic stage T2 bladder carcinoma: a critical evaluation of the depth of muscle invasion. *Cancer*. 15 Haziran 1999;85(12):2638-47.
- 115.Quek ML, Stein JP, Clark PE, Daneshmand S, Miranda G, Cai J, vd. Microscopic and gross extravesical extension in pathological staging of bladder cancer. *J Urol*. Şubat 2004;171(2 Pt 1):640-5.
- 116.Breyer J, Denzinger S, Otto W, Bründl J, Gierth M, Fritsche HM, vd. Outcome of patients with pathological tumor stage T3 urothelial carcinoma of the bladder following radical cystectomy in a single-center series with 116 patients. *Urol Int*. 2014;93(3):311-9.
- 117.Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, Fritz AG, Greene F. *AJCC cancer staging manual*. C. 7. Springer New York; 2010.
- 118.Pagano F, Bassi P, Ferrante GL, Piazza N, Abatangelo G, Pappagallo GL, vd. Is stage pT4a (D1) reliable in assessing transitional cell carcinoma

involvement of the prostate in patients with a concurrent bladder cancer? A necessary distinction for contiguous or noncontiguous involvement. J Urol. Ocak 1996;155(1):244-7.

119. Ploeg M, Aben KKH, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. World J Urol. Haziran 2009;27(3):289-93.
120. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, vd. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. Eur Urol. Kasım 2019;76(5):639-57.
121. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. J Urol. Mayıs 2006;175(5):1641-4.
122. May F, Treiber U, Hartung R, Schwaibold H. Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. Eur Urol. Temmuz 2003;44(1):47-50.
123. Herr HW, Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. BJU Int. Haziran 2006;97(6):1194-8.
124. Fujimoto K, Chihara Y, Kondo H, Hirao Y. [Initial conservative treatment for grade 3 Ta-1 superficial bladder cancer]. Hinyokika Kiyo. Haziran 2006;52(6):433-8.
125. Bai Y, Liu L, Yuan H, Li J, Tang Y, Pu C, vd. Safety and efficacy of transurethral laser therapy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 25 Eylül 2014;12:301.
126. Herrmann TRW, Liatsikos EN, Nagele U, Traxer O, Merseburger AS, EAU Guidelines Panel on Lasers, Technologies. EAU guidelines on laser technologies. Eur Urol. Nisan 2012;61(4):783-95.

- 127.Ehdaie B, Sylvester R, Herr HW. Maintenance bacillus Calmette-Guérin treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: a critical evaluation of the evidence. *Eur Urol*. Ekim 2013;64(4):579-85.
- 128.Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Baniel J, vd. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Aralık 2003;21(23):4270-6.
- 129.Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, vd. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*. Mayıs 2002;41(5):523-31.
- 130.Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden APM. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol*. Haziran 2004;171(6 Pt 1):2186-90, quiz 2435.
- 131.Pan JS, Slocum HK, Rustum YM, Greco WR, Gaeta JF, Huben RP. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *J Urol*. Aralık 1989;142(6):1589-93.
- 132.Brocks CP, Büttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol*. Eylül 2005;174(3):1115-8.
- 133.Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol*. Nisan 1993;149(4):749-52.

134. Abern MR, Owusu RA, Anderson MR, Rampersaud EN, Inman BA. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 01 Nisan 2013;11(4):477-84.
135. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, Finelli A, Fleshner NE, Kulkarni GS. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol*. Eylül 2013;64(3):421-30.
136. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, Boman H, Holmäng S. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol*. Ocak 2008;179(1):101-5; discussion 105-106.
137. Günther JH, Jurczok A, Wulf T, Brandau S, Deinert I, Jocham D, vd. Optimizing syngeneic orthotopic murine bladder cancer (MB49). *Cancer Res*. 15 Haziran 1999;59(12):2834-7.
138. Elmamoun MH, Christmas TJ, Woodhouse CRJ. Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for low-stage transitional cell carcinoma (TCC)--avoidance, recognition, management and consent. *BJU Int*. Mayıs 2014;113(5b):E34-38.
139. Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, Conrad S, Huland H. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol*. Ekim 2007;52(4):1123-9.
140. Oddens JR, Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, van de Beek C, van Andel G, vd. The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin relative to maintenance epirubicin in patients with stage Ta T1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genito-urinary group study 30911. *Eur Urol*. Ekim 2014;66(4):694-701.

- 141.Sylvester RJ, van der MEIJDEN APM, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. Kasım 2002;168(5):1964-70.
- 142.Zehnder P, Thalmann GN. Timing and outcomes for radical cystectomy in nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol*. Eylül 2013;23(5):423-8.
- 143.Fallah F, Fallah M, Sajadi Nia RS. Thiotepa versus Bacille Calmette-Guérin in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Curr Urol*. Ocak 2013;6(3):160-4.
- 144.Zlotta AR, Van Vooren JP, Denis O, Drowart A, Daffé M, Lefèvre P, vd. What are the immunologically active components of Bacille Calmette-Guérin in therapy of superficial bladder cancer? *Int J Cancer*. 2000;87(6):844-52.
- 145.Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, vd. Final Results of an EORTC-GU Cancers Group Randomized Study of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin in Intermediate- and High-risk Ta, T1 Papillary Carcinoma of the Urinary Bladder: One-third Dose Versus Full Dose and 1 Year Versus 3 Years of Maintenance. *Eur Urol*. 01 Mart 2013;63(3):462-72.
- 146.Maintenance bacillus calmette-guerin immunotherapy for recurrent ta, t1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized southwest oncology group study | *Journal of Urology* [internet]. [a.yer 26 Ocak 2023]. Erişim adresi: <https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1016/S0022-5347%2805%2967707-5>
- 147.Martínez-Piñeiro L, Portillo JA, Fernández JM, Zabala JA, Cadierno I, Moyano JL, vd. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guérin for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. *Eur Urol*. Ağustos 2015;68(2):256-62.

- 148.Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. J Urol. Aralık 2005;174(6):2134-7.
- 149.Sylvester RJ, van der Meijden APM, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol. Temmuz 2005;174(1):86-91; discussion 91-92.
- 150.Järvinen R, Marttila T, Kaasinen E, Rintala E, Aaltomaa S, Kallio J, vd. Long-term outcome of patients with frequently recurrent non-muscle-invasive bladder carcinoma treated with one perioperative plus four weekly instillations of mitomycin C followed by monthly bacillus Calmette-Guérin (BCG) or alternating BCG and interferon- α 2b instillations: prospective randomised FinnBladder-4 study. Eur Urol. Ekim 2015;68(4):611-7.
- 151.Brake M, Loertzer H, Horsch R, Keller H. Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for stage T1 superficial bladder cancer. Urology. Mayıs 2000;55(5):673-8.
- 152.Herr HW, Milan TN, Dalbagni G. BCG-refractory vs. BCG-relapsing non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective cohort outcomes study. Urol Oncol. Mart 2015;33(3):108.e1-4.
- 153.Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, Tiguert R, Civantos F. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? J Urol. Ocak 2001;165(1):47-50; discussion 50.
- 154.Khosravi-Shahi P, Cabezón-Gutiérrez L. Selective organ preservation in muscle-invasive bladder cancer: review of the literature. Surg Oncol. Mart 2012;21(1):e17-22.
- 155.Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, Wells N, Smith JA. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. J Urol. Ekim 2003;170(4 Pt 1):1085-7.

- 156.Nielsen ME, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Lotan Y, Bastian PJ, Lerner SP, vd. A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. *BJU Int.* Kasım 2007;100(5):1015-20.
- 157.Ayres BE, Gillatt D, McPhail S, Cottrell A, McGrath J, Cottier B, vd. A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. *BJU Int.* Eylül 2008;102(8):1045.
- 158.Gore JL, Lai J, Setodji CM, Litwin MS, Saigal CS, Urologic Diseases in America Project. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer.* 01 Mart 2009;115(5):988-96.
- 159.Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, vd. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol.* Aralık 2006;176(6 Pt 1):2414-22; discussion 2422.
- 160.Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, vd. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 01 Şubat 2001;19(3):666-75.
- 161.Yang Z, Cheng J, Pan L, Hu S, Xu J, Zhang Y, vd. Is whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT plus additional pelvic images (oral hydration-voiding-refilling) useful for detecting recurrent bladder cancer? *Ann Nucl Med.* Ağustos 2012;26(7):571-7.
- 162.Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch G, Straub M, de Petriconi R, Gschwend JE, vd. Effect of a pT0 cystectomy specimen without neoadjuvant therapy on survival. *Cancer.* 01 Aralık 2005;104(11):2384-91.
- 163.Palapattu GS, Shariat SF, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Rogers CG, Amiel G, vd. Cancer specific outcomes in patients with pT0 disease following radical cystectomy. *J Urol.* Mayıs 2006;175(5):1645-9; discussion 1649.
- 164.Nielsen ME, Bastian PJ, Palapattu GS, Trock BJ, Schoenberg MP, Chan T, vd. Recurrence-free survival after radical cystectomy of patients

- downstaged by transurethral resection. *Urology*. Aralık 2007;70(6):1091-5.
- 165.Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, Munsell MF, Grossman HB, Siefker-Radtke A, vd. P0 stage at radical cystectomy for bladder cancer is associated with improved outcome independent of traditional clinical risk factors. *Eur Urol*. Eylül 2007;52(3):769-74.
- 166.Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, Sylvester R, Hammond B. A plea for cold biopsy, fulguration and immediate bladder instillation with Epirubicin in small superficial bladder tumors. Data from the EORTC GU Group Study 30863. *Eur Urol*. 1993;23(4):457-9.
- 167.Solsona E, Iborra I, Ricós JV, Monrós JL, Casanova JL, Almenar S. The prostate involvement as prognostic factor in patients with superficial bladder tumors. *J Urol*. Kasım 1995;154(5):1710-3.
- 168.Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, Sievert KD, Anastasiadis A, Seibold J, vd. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Ser*. 01 Eylül 2005;3(3):138-46.
- 169.Ploussard G, Daneshmand S, Efsthathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, vd. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*. Temmuz 2014;66(1):120-37.
- 170.Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BWG, Compérat E, vd. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol*. Ekim 2013;64(4):639-53.
- 171.Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, vd. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*. Mart 2004;45(3):297-303.
- 172.von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, vd. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin,

plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 Temmuz 2005;23(21):4602-8.

173. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, vd. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Temmuz 1992;10(7):1066-73.
174. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, vd. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Nisan 2012;30(10):1107-13.
175. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer - ScienceDirect [Internet]. [a.yer 27 Ocak 2023]. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1078143902001825>
176. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, vd. Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study. *J Clin Oncol*. 17 Eylül 2000;18(17):3068-77.
177. Witjes JA, Bruins M, Cathomas R, Compérat E, Cowan NC, Gakis G, vd. Muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Arnh EAU Guidel Off*. 2019;
178. Qu HC, Huang Y, Mu ZY, Lv H, Xie QP, Wang K, vd. Efficacy and Safety of Chemotherapy Regimens in Advanced or Metastatic Bladder and Urothelial Carcinomas: An Updated Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol [Internet]*. 2020 [a.yer 27 Ocak 2023];10. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.01507>

- 179.Iwate Medical University. Phase I Study of Vaccination With MPHOSHP1 and DEPDC1 Derived Epitope Peptides for HLA-A-24-positive Patients With Advanced Bladder Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2010 Eki [a.yer 10 Şubat 2022]. Report No.: NCT00635336. Erişim adresi: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635336>
- 180.Bukhari N, Al-Shamsi HO, Azam F. Update on the Treatment of Metastatic Urothelial Carcinoma. Sci World J. 06 Haziran 2018;2018:e5682078.
- 181.Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. Ocak 2013;63(1):11-30.
- 182.Eser S, Yakut C, Özdemir R, Karakilingç H, Özalan S, Marshall SF, vd. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. Asian Pac J Cancer Prev APJCP. 2010;11(6):1731-9.
- 183.Raghavan D. Management of advanced bladder cancer in the elderly. Urol Clin North Am. Kasım 1992;19(4):797-806.
- 184.Şefik E, Çelik S, Basmacı İ, Günlüsoy B, Yarimoğlu S, Yonguç T, vd. The effect of patient's age on oncologic and survival results in patients undergoing radical cystectomy due to muscle invasive bladder cancer. New J Urol. 01 Haziran 2018;13(2):48-52.
- 185.Nielsen ME, Shariat SF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, vd. Advanced Age Is Associated with Poorer Bladder Cancer-Specific Survival in Patients Treated with Radical Cystectomy. Eur Urol. 01 Mart 2007;51(3):699-708.
- 186.Horovitz D, Turker P, Bostrom PJ, Mirtti T, Nurmi M, Kuk C, vd. Does patient age affect survival after radical cystectomy? BJU Int. 2012;110(11b):E486-93.
- 187.Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, vd. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 Şubat 2003;21(4):690-6.

- 188.Horstmann M, Witthuhn R, Falk M, Stenzl A. Gender-specific differences in bladder cancer: a retrospective analysis. *Gend Med. Aralık* 2008;5(4):385-94.
- 189.Mungan NA, Aben KK, Schoenberg MP, Visser O, Coebergh JW, Witjes JA, vd. Gender differences in stage-adjusted bladder cancer survival. *Urology. Haziran* 2000;55(6):876-80.
- 190.Gender is an important predictor of cancer-specific survival in patient with transitional cell carcinoma after radical cystectomy | *Journal of Urology* [Internet]. [a.yer 11 Temmuz 2022]. Erişim adresi: <https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1016/S0022-5347%2809%2961783-3>
- 191.Solsona E, Iborra I, Ricós JV, Monrós JL, Casanova J, Calabuig C. Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long-term followup of a prospective study. *J Urol. Ocak* 1998;159(1):95-8; discussion 98-99.
- 192.Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, Gasser TC, Sauter G, Mihatsch MJ. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int.* 1999;62(2):69-75.
- 193.Türkölmez K, Tokgöz H, Reşorlu B, Köse K, Bedük Y. Muscle-invasive bladder cancer: predictive factors and prognostic difference between primary and progressive tumors. *Urology. Eylül* 2007;70(3):477-81.
- 194.Wijkström H, Norming U, Lagerkvist M, Nilsson B, Näslund I, Wiklund P. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. *Br J Urol. Mayıs* 1998;81(5):686-91.
- 195.Voges GE, Tauschke E, Stöckle M, Alken P, Hohenfellner R. Computerized tomography: an unreliable method for accurate staging of bladder tumors in patients who are candidates for radical cystectomy. *J Urol. Ekim* 1989;142(4):972-4.

- 196.Yaman O, Baltaci S, Arikan N, Yilmaz E, Gögüs O. Staging with computed tomography, transrectal ultrasonography and transurethral resection of bladder tumour: comparison with final pathological stage in invasive bladder carcinoma. Br J Urol. Ağustos 1996;78(2):197-200.
- 197.Altay B, Çikili N, Killi R, Semerci B, Erdoğan Ö. Mesane tümörlerinin radyolojik görüntüleme teknikleri ile klinik evrelemesiyle patolojik değerlendirme sonrası farklılıklar. Türk Ürol Dergisi/Turkish J Urol. 2001;27(2):133-6.
- 198.Vock P, Haertel M, Fuchs WA, Karrer P, Bishop MC, Zingg EJ. Computed tomography in staging of carcinoma of the urinary bladder. Br J Urol. Nisan 1982;54(2):158-63.
- 199.Ficarra V, Dalpiaz O, Alrabi N, Novara G, Galfano A, Artibani W. Correlation between clinical and pathological staging in a series of radical cystectomies for bladder carcinoma. BJU Int. 2005;95(6):786-90.
- 200.Barentsz JO, Engelbrecht MRW, Witjes JAM, de la Rosette JJMCH, van der Graaf M. MR imaging of the male pelvis. Eur Radiol. 01 Kasım 1999;9(9):1722-36.
- 201.Hafeez S, Huddart R. Advances in bladder cancer imaging. BMC Med. 10 Nisan 2013;11(1):104.
- 202.Ferrucci: Proinflammatory state, hepcidin, and anemia... - Google Akademik [İnternet]. [a.yer 18 Şubat 2023]. Erişim adresi: https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Blood&title=Proinflammatory+state,+hepcidin,+and+anemia+in+older+persons&author=L+Ferrucci&author=RD+Semba&author=JM+Guralnik&volume=115&publication_year=2010&pages=3810-16&pmid=20081092&
- 203.Ferran-Carpintero A, Domínguez-García A, Muñoz-Rodríguez J, Barquero-López M, Prera-Vilaseca Á, Bonfill-Abella T, vd. Impact of anemia on the survival of patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. Actas Urol Esp Engl Ed. Eylül 2020;44(7):489-96.

204. Moschini M, Oglio PD, Capogrosso P, Cucchiara V, Luzzago S, Gandaglia G, vd. Effect of Allogeneic Intraoperative Blood Transfusion on Survival in Patients Treated With Radical Cystectomy for Nonmetastatic Bladder Cancer: Results From a Single High-Volume Institution. *Clin Genitourin Cancer*. 01 Aralık 2015;13(6):562-7.
205. Chalfin HJ, Liu JJ, Gandhi N, Feng Z, Johnson D, Netto GJ, vd. Blood Transfusion is Associated with Increased Perioperative Morbidity and Adverse Oncologic Outcomes in Bladder Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Cystectomy. *Ann Surg Oncol*. Ağustos 2016;23(8):2715-22.
206. Grimm T, Buchner A, Schneevoigt B, Kretschmer A, Apfelbeck M, Grabbert M, vd. Impact of preoperative hemoglobin and CRP levels on cancer-specific survival in patients undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a single-center study. *World J Urol*. Mayıs 2016;34(5):703-8.
207. Hackemer P, Małkiewicz B, Menzel F, Drabik A, Tupikowski K, Zdrojowy R. Determinants of survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: The impact of serum creatinine level. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ*. Ocak 2021;30(1):77-82.
208. Lin H yi, Wang S zheng, Chen J xing, Chen L wu, Xiao J. The prognostic value of hydronephrosis in bladder cancer treated by radical cystectomy. *Urologia*. Mart 2011;78(1):17-21.
209. Resorlu B, Baltaci S, Resorlu M, Ergun G, Abdulmajeed M, Haliloglu AH, vd. Prognostic significance of hydronephrosis in bladder cancer treated by radical cystectomy. *Urol Int*. 2009;83(3):285-8.
210. Soave A, John LM, Dahlem R, Minner S, Engel O, Schmidt S, vd. The Impact of Tumor Diameter and Tumor Necrosis on Oncologic Outcomes in Patients With Urothelial Carcinoma of the Bladder Treated With Radical Cystectomy. *Urology*. Temmuz 2015;86(1):92-8.

211. Novara G, Svatek RS, Karakiewicz PI, Skinner E, Ficarra V, Fradet Y, vd. Soft Tissue Surgical Margin Status is a Powerful Predictor of Outcomes After Radical Cystectomy: A Multicenter Study of More Than 4,400 Patients. *J Urol*. Haziran 2010;183(6):2165-70.
212. Hong X, Li T, Ling F, Yang D, Hou L, Li F, vd. Impact of surgical margin status on the outcome of bladder cancer treated by radical cystectomy: a meta-analysis. *Oncotarget*. 07 Mart 2017;8(10):17258-69.
213. Dotan ZA, Kavanagh K, Yossepowitch O, Kaag M, Olgac S, Donat M, vd. Positive surgical margins in soft tissue following radical cystectomy for bladder cancer and cancer specific survival. *J Urol*. Aralık 2007;178(6):2308-12; discussion 2313.
214. Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, Maluta S, Dalla Palma P, Caffo O, vd. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol*. Mart 1994;12(3):454-66.
215. Herman CM, Wilcox GE, Kattan MW, Scardino PT, Wheeler TM. Lymphovascular Invasion as a Predictor of Disease Progression in Prostate Cancer. *Am J Surg Pathol*. Haziran 2000;24(6):859-63.
216. Kim H, Kim M, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Prognostic Significance of Lymphovascular Invasion in Radical Cystectomy on Patients with Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 21 Şubat 2014;9(2):e89259.
217. Quek ML, Stein JP, Nichols PW, Cai J, Miranda G, Groshen S, vd. Prognostic significance of lymphovascular invasion of bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol*. Temmuz 2005;174(1):103-6.
218. Mari A, Kimura S, Foerster B, Abufaraj M, D'Andrea D, Gust KM, vd. A systematic review and meta-analysis of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Oncol*. Haziran 2018;36(6):293-305.

- 219.Stein JP, Skinner DG, Montie JE. Radical Cystectomy and Pelvic Lymphadenectomy in the Treatment of Infiltrative Bladder Cancer. İçinde: Droller MJ, editör. Bladder Cancer: Current Diagnosis and Treatment [İnternet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2001 [a.yer 14 Temmuz 2022]. s. 267-307. (Current Clinical Urology). Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/978-1-59259-097-1_10
- 220.Knap MM, Lundbeck F, Overgaard J. Prognostic Factors, Pattern of Recurrence and Survival in a Danish Bladder Cancer Cohort Treated with Radical Cystectomy. *Acta Oncol.* 01 Mart 2003;42(2):160-8.
- 221.Satoh E, Miyao N, Tachiki H, Fujisawa Y. Prediction of Muscle Invasion of Bladder Cancer by Cystoscopy. *Eur Urol.* 01 Şubat 2002;41(2):178-81.
- 222.Bladder Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology in: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* Volume 18 Issue 3 (2020) [İnternet]. [a.yer 14 Temmuz 2022]. Erişim adresi: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/18/3/article-p329.xml>

